

UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT - PARIS 7

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 20 11

n° _____

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

NOM : MICHEL Prénom : Cécile

Date et Lieu de naissance : 24/12/1980 à Pessac (33)

Présentée et soutenue publiquement le 28/09/2011

**Faut-il prescrire les anti-inflammatoires
non stéroïdiens à visée antipyrétique
chez l'enfant?**

Revue de la littérature en 2010/2011

Président de thèse : Professeur DESCHENES Georges

Directeur de thèse : Docteur ROUTON Marie-Claude

DES de Médecine Générale

A Pierre, pour sa patience.

A mes parents, pour m'avoir encouragé dans cette voie.

A mes grands-parents. J'espère qu'ils auraient été fiers.

A ma sœur et mon frère, pour leur présence.

A Astrid, Lyna, Dan et mes camarades de promotion, avec qui j'ai partagé
l'apprentissage de la médecine et de la vie.

Aux maîtres de stage, médecins, enseignants, personnels médicaux et
paramédicaux, et patients qui ont marqué ma formation.

Aux Dr Lefevbre, Dr Cortinovic, Dr Dhumerelle pour m'avoir conseillée et
encouragée dans mes premières expériences de médecine ambulatoire.

Au Dr Pierre Rabany, mon tuteur, avec qui j'ai partagé une certaine vision de la
médecine lors de la constitution du portfolio.

Au Dr Marie-Claude Routon, ma directrice de thèse, et aux pédiatres du CH
d'Orsay, qui m'ont permis de voir la pédiatrie sous un jour plus serein.

Au président du jury, Pr Deschênes, et aux membres du jury pour l'intérêt et
l'attention qu'ils ont portés à mon travail.

Au Dr Bavoux, pour son aide dans mes recherches bibliographiques, ses conseils
et ses encouragements.

Table des matières

DES de Médecine Générale.....	1
I) Introduction :	5
II) Méthodologie.....	9
1. La fièvre : définition, mécanismes physiopathologiques.....	9
1.1. Définition.....	9
1.2. Techniques de prise de la température corporelle.....	11
1.3. La fièvre, symptôme d'une maladie.....	12
Démarche étiologique.....	12
Orientation diagnostique donnée par la fièvre.....	13
1.4. La fièvre, phénomène utile.....	14
1.5. Effets secondaires attribués à la fièvre.....	16
Les crises convulsives hyperthermiques.....	16
CCH simples et complexes.....	17
Epidémiologie.....	17
Facteurs de risques de survenue d'une CCH.....	18
Liens avec l'épilepsie-maladie.....	18
Prévention des CCH.....	19
Les antipyrétiques.....	19
Les anticonvulsivants.....	20
L'hyperthermie maligne.....	22
La déshydratation.....	23
L'augmentation du métabolisme chez des sujets fragiles.....	23
L'inconfort, la douleur associée.....	23
2. Traitements antipyrétiques.....	24
2.1. Méthodes physiques	24
2.2. Méthodes médicamenteuses.....	25
L'acide acétylsalicylique.....	26
Le paracétamol.....	28
L'ibuprofène.....	29
Présentation de la forme pédiatrique.....	29
Place des différents antipyrétiques en France.....	32
3. Sécurité de l'ibuprofène dans la fièvre de l'enfant.....	33
3.1. Effets secondaires connus chez l'adulte.....	33
Sur le plan général	33
Sur le plan digestif.....	34
Sur le plan rénal.....	35
Sur le plan allergique.....	36
Sur le plan infectieux.....	37
3.2. Effets indésirables pouvant être craints chez l'enfant.....	39
Cas cliniques rencontrés.....	40
4. Revue de la littérature sur l'ibuprofène en pédiatrie.....	41
III) Résultats.....	44
1. Données pharmacologiques.....	44
1.1. Evaluer la posologie optimale.....	44
1.2. Pharmacocinétique chez l'enfant, en fonction de l'âge.....	46
1.3. Surdosage.....	46
1.4. Effets secondaires dose-dépendants.....	47
2. Etudes montrant « l'efficacité » de l'ibuprofène.....	47
2.1. Efficacité antalgique	47

2.2. Efficacité antipyrétique de l'ibuprofène.....	48
Critère de réduction de fièvre.....	48
Critère d'amélioration de confort de l'enfant fébrile.....	49
2.3. Quid de l'association paracétamol/ibuprofène ?.....	52
3. Etudes montrant une bonne tolérance globale	55
3.1. Evaluer l'incidence des effets indésirables et le risque relatif.....	56
4. Cas rapportés et études cas-témoins remettant en cause l'innocuité de l'ibuprofène	64
4.1. Sur le plan immuno-allergique.....	64
4.2. Sur le plan digestif.....	65
4.3. Sur le plan infectieux.....	66
Ibuprofène et fasciites nécrosantes à Streptocoque A.....	66
Ibuprofène et infections ORL.....	67
Ibuprofène et pneumopathies compliquées à pneumocoque.....	68
4.4. Sur le plan rénal.....	69
5. Etudes sur le rôle de l'ibuprofène dans la survenue d'infections bactériennes sévères. .	70
IV) Discussion.....	74
1. Données pharmacologiques.....	74
1.1. Evaluer la posologie optimale.....	74
2. Etudes montrant « l'efficacité » de l'ibuprofène.....	75
2.1. Efficacité antalgique.....	75
2.2. Efficacité antipyrétique de l'ibuprofène.....	75
Critère de réduction de fièvre.....	75
Critère d'amélioration de confort de l'enfant fébrile.....	76
2.3. Quid de l'association paracétamol/ibuprofène ?.....	78
3. Etudes montrant une bonne tolérance globale	80
3.1. Evaluer l'incidence des effets indésirables et le risque relatif.....	80
4. Cas rapportés et études cas-témoins remettant en cause l'innocuité de l'ibuprofène	84
5. Etudes sur le rôle de l'ibuprofène dans la survenue d'infections bactériennes sévères....	87
V) Conclusion	94
VI) Bibliographie.....	98
VII) Annexes.....	102
1. Echelle EVENDOL.....	102
2. Grille NCCPC.....	103
3. Algorithme de Naranjo pour l'évaluation de la causalité d'une réaction indésirable.....	104
VIII) Liste des abréviations.....	105

I) Introduction :

Faut-il prescrire des anti-inflammatoires non stéroïdiens comme antipyrétiques chez l'enfant?

La fièvre est un phénomène fréquent chez l'enfant auquel le médecin généraliste est confronté quotidiennement. Il s'agit d'une réponse physiologique à un stimulus. Elle peut traduire une infection bactérienne, virale ou un processus inflammatoire.

Devant une fièvre chez l'enfant, le médecin est face à deux problématiques :

En premier lieu, est-ce que cette fièvre révèle une pathologie potentiellement grave, nécessitant la mise en route d'un traitement spécifique, (antibiotiques, antiviraux, immunoglobulines)? Pour répondre à cette question, il dispose de l'anamnèse, de l'examen clinique mais aussi d'éventuels examens complémentaires, de son expérience en pédiatrie, de son impression générale de l'enfant, voire de son intuition.

Si le bilan initial est rassurant, il s'agit probablement d'une fièvre d'origine virale bénigne ou d'un phénomène inflammatoire transitoire. Les parents sont prévenus de l'entrée dans un processus évoluant le plus souvent sur 2 à 5 jours, période durant laquelle la vigilance concernant l'évolution des symptômes reste de mise.

La seconde problématique du médecin est d'évaluer les mesures nécessaires pour améliorer le confort de l'enfant durant cette période de maladie. Un traitement symptomatique de la fièvre est proposé, d'une part en rappelant des mesures physiques simples (ne pas couvrir l'enfant, proposer à boire régulièrement) et d'autre part, en prescrivant un traitement médicamenteux, dont l'administration ne sera pas systématique.

Le but de ce traitement est expliqué aux parents :

Il n'a pas pour objectif de traiter la cause de la fièvre, celle-ci étant de guérison présumée spontanée, ou secondaire au traitement étiologique le cas échéant.

Il peut être prescrit en raison de ses propriétés antalgiques associées (calmant les douleurs d'un processus inflammatoire telles que pharyngite, otite, céphalées). Il peut aussi être prescrit devant des signes de « mauvaise tolérance » de l'hyperthermie, en particulier chez les plus petits (agitation, pleurs, troubles du sommeil ou de la prise des repas).

Il faut aussi rassurer les parents : les complications de la fièvre en elle-même sont rares. Il semble bien établi à présent que sauf à être administré très précocement dès le début de la fièvre, un traitement antipyrétique n'a pas d'effet préventif sur la survenue d'une crise convulsive hyperthermique, phénomène impressionnant mais bénin occasionné par une sécrétion de cytokines, car une fois le processus enclenché, les antipyrétiques n'interviennent pas directement. Les antipyrétiques gardent par contre tout leur intérêt pour éviter le risque d'hyperthermie maligne qui est devenu exceptionnelle dans le cadre d'une fièvre du nourrisson, à condition de ne pas sur-couvrir l'enfant et de lui assurer une hydratation suffisante.

Le principal composé antipyrétique, connu par l'homme depuis plusieurs siècles, est l'acide acétylsalicylique, extrait d'écorce de saule, et commercialisé à grande échelle depuis le début du vingtième siècle. Au cours des années 1980, cette molécule a été abandonnée, du moins dans cette indication, en raison du risque hypothétique de survenue de syndrome de Reye, et remplacé par le paracétamol, d'efficacité comparable, mais avec un meilleur profil de tolérance aux posologies usuelles.

A la même période, des molécules anti-inflammatoires, déjà utilisées et globalement bien tolérées dans les rhumatismes inflammatoires de l'enfant, sont proposées par les laboratoires pharmaceutiques comme alternative au paracétamol dans le traitement symptomatique de la fièvre chez l'enfant.

Plusieurs études ont permis de montrer que d'une manière générale, l'une d'entre elles, l'ibuprofène, a un bon profil de tolérance ce qui permet sa commercialisation sous forme de solution buvable pédiatrique, à dose dite « antipyrétique ». Il est d'abord délivré sur ordonnance, puis au début des années 90, est mis en vente libre en officine, tant aux États-Unis qu'en Europe. Ce produit a rapidement un grand succès auprès des parents mais aussi auprès de nombreux médecins, ceux-ci oubliant ou ne se méfiant peut-être pas suffisamment des propriétés anti-inflammatoires de ce médicament.

Ainsi, ces dernières années, la survenue de certaines infections bactériennes graves et d'insuffisances rénales aiguës chez des enfants recevant des AINS à visée antipyrétique ont fait s'interroger sur la sécurité d'utilisation de ces médicaments dans la fièvre de l'enfant.

L'objectif de cette thèse est donc de se demander si l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens comme antipyrétiques peut être dangereuse dans un contexte fébrile, potentiellement infectieux, chez l'enfant. En particulier, les AINS peuvent-ils augmenter le risque de survenue d'infections bactériennes sévères, peuvent-ils aggraver l'état d'un enfant fébrile ou masquer des symptômes et modifier la prise en charge ?

La fièvre chez l'enfant étant une situation quotidienne en consultation de médecine générale, elle est le plus souvent bénigne. Il me semble important de savoir quelle attitude adopter vis-à-vis de l'utilisation des AINS comme antipyrétiques chez l'enfant, en l'absence de consensus définitif des instances de

santé publique et des comités scientifiques, et de savoir que dire aux parents concernant la prise en charge de ce symptôme.

Afin de tenter de répondre à ces questions et d'adapter mes pratiques professionnelles en conséquence, je me propose d'exposer ici une revue de la littérature médicale reprenant des études de ces dernières années. Je présenterai les articles les plus pertinents permettant de définir le phénomène de fièvre, les éléments qui guident la prescription d'un traitement antipyrétique et les données récentes qui incitent à la prudence vis-à-vis de la prescription d'un anti-inflammatoire dans le traitement de la fièvre de l'enfant.

II) Méthodologie

L'objectif de cette thèse est de savoir si l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), en particulier de l'ibuprofène, peut être dangereuse lorsqu'il est administré chez un enfant fébrile.

Je vais commencer par des rappels sur ce que l'on sait déjà concernant la fièvre, les traitements antipyrétiques dont les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les problèmes qui peuvent se poser avec leur utilisation.

Puis j'expliquerai la façon dont j'ai procédé pour faire une revue de la littérature sur l'utilisation de l'ibuprofène comme antipyrétique chez l'enfant, en répertoriant les différents types d'études trouvées.

PRE-REQUIS

A partir d'une revue de la littérature publiée en Février 2000 dans *Archives of Internal Medicine* [1] et du chapitre *Antipyretic interventions* du *guideline* anglais élaboré par le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) en Mai 2007 [2], voici quelques rappels et mises à jour sur la fièvre, les traitements antipyrétiques et les AINS.

1. La fièvre : définition, mécanismes physiopathologiques

1.1. Définition

Voici des propositions de définition de ce que sont la température corporelle, la fièvre, l'hyperthermie et les antipyrétiques.

La **température corporelle** est une caractéristique d'espèce, régulée par

l'axe hypothalamo-hypophysaire qui permet un maintien à l'équilibre des différentes réactions chimiques impliquées dans le fonctionnement de l'organisme. Chez l'être humain, elle est régulée autour de 37°C avec de faibles variations interindividuelles (moins de 1°C) et intra-individuelles, physiologiques, le plus souvent d'origine hormonale (au cours du cycle ovulatoire par exemple).

La **fièvre** est une « élévation de la température corporelle, le plus souvent en réponse à une invasion du corps par des microorganismes ou des éléments reconnus pathologiques ou étrangers à l'hôte » [3]. Elle correspond à une réponse physiologique complexe impliquant une production de cytokines par les globules blancs activés par le stimulus pyrogène et qui aboutit à une élévation de la température corporelle.

Ces cytokines pyrogènes sont l'IL-1, le TNF- α , l'IFN- γ , déclenchant la sécrétion d'IL-6, puis la fabrication de prostaglandine PGE-2 au niveau cérébral. Ces réactions permettent l'amplification de la réponse immunitaire pour la défense de l'organisme hôte contre l'agression à l'origine de la fièvre.

La fièvre diffère de **l'hyperthermie** qui est une élévation de la température corporelle non régulée dans laquelle n'interviennent pas les cytokines et qui ne répond pas aux antipyrétiques habituels.

Les **antipyrétiques** sont des molécules qui bloquent ou inversent l'élévation de la température corporelle déclenchée par les cytokines pyrogènes. Il faut les distinguer des agents hypothermiants qui peuvent abaisser la température corporelle même en l'absence d'hyperthermie.

Le *guideline* écrit par NICE en Mai 2007 propose cette autre définition de la fièvre : « élévation de la température au dessus de la variation quotidienne normale ». Il est difficile de définir un seuil de fièvre car on constate au quotidien que d'un individu à l'autre, en fonction de l'agent infectieux

déclenchant et de la chronologie de l'infection, le niveau de fièvre peut être très variable.

De même, l'évaluation de la température corporelle peut dépendre du thermomètre et du site de prise (rectal, axillaire, tympanique).

Dans la plupart des études pédiatriques se référant à la fièvre, le seuil utilisé est une température corporelle mesurée à 38°C et plus.

1.2. Techniques de prise de la température corporelle

Pour les enfants de moins de 5 ans, la meilleure évaluation de la température corporelle se fait par l'utilisation du thermomètre à alcool ou électronique dans la zone axillaire ou pour les plus de un mois, avec un thermomètre tympanique infrarouge.

Le thermomètre pour prise rectale utilisé surtout en France n'a pas été évalué par les Anglais d'autant que des cas de perforation rectale ont été publiés chez des petits ; néanmoins, la température rectale est celle la plus proche de la température corporelle.

La température mesurée en axillaire est sous-estimée de 0,5°C et doit donc être corrigée d'autant.

La température prise par le thermomètre tympanique est sous-estimée de 0,3°C, mais certaines études retrouvent des différences allant de 0,74°C à 1,34°C. Le thermomètre tympanique n'est pas adapté aux enfants de moins de 3 mois car leur conduit auditif externe est trop étroit (la sonde doit être face au tympan pour donner une mesure fiable).

Il ne faut pas hésiter à découvrir l'enfant et à respecter une période de repos en contrôlant la température après quelques minutes car la température ambiante et l'activité musculaire augmentent la température corporelle.

1.3. La fièvre, symptôme d'une maladie

Démarche étiologique

La fièvre, mesurée ou perçue, est un symptôme qui révèle une maladie. La gravité potentielle de cette situation pour l'enfant ne vient pas de la fièvre en elle-même sauf si elle est très élevée, mais de la cause sous-jacente.

En consultation de médecine générale, la fièvre est généralement d'origine infectieuse (virale le plus souvent, bactérienne) ou inflammatoire (dans les suites d'un vaccin, lors d'un rhumatisme inflammatoire, d'une maladie de Kawasaki, d'une réaction immuno-allergique ou d'hypersensibilité). On gardera aussi en tête les étiologies plus rares (cancer, maladies systémiques).

L'une des étiologies plus particulièrement redoutée du clinicien est l'infection bactérienne sévère (septicémie, méningite, pneumonie, etc...) qui doit être traitée en urgence. Son existence sera suspectée à l'examen clinique, en particulier s'il existe des signes de choc (tachycardie, hypotension, polypnée, mauvaise perfusion périphérique) ou un purpura.

Chez un enfant fébrile, parfois douloureux, des signes tels que tachycardie, polypnée, agitation, stupeur peuvent être causés par la fièvre et la douleur. Il est souvent utile d'administrer un traitement antipyrétique et antalgique, et d'examiner l'enfant dans des conditions optimales de confort, afin d'améliorer la sensibilité de l'examen clinique et l'évaluation des signes d'infection bactérienne sévère. En effet, en faisant baisser la température corporelle et la douleur, on évaluera plus facilement le retentissement hémodynamique dû à l'infection seule, sans craindre de masquer des symptômes.

Une réévaluation dans le temps reste nécessaire, et des examens complémentaires seront faits en cas de doute.

Orientation diagnostique donnée par la fièvre

La fièvre par elle-même n'oriente en général pas le diagnostic étiologique.

Certaines études retrouvent des fièvres le plus souvent élevées (supérieures à 39,5°C) chez les enfants ayant une hémoculture positive à Pneumocoque [4]. Une fièvre élevée est donc un élément sensible d'une infection bactérienne sévère, mais très peu spécifique (par exemple, les infections virales à EBV, HHV6 ou Myxovirus Influenzae donnent également une fièvre élevée).

Peu d'études ont mis en évidence l'orientation diagnostique fournie par « la réponse de la fièvre à l'antipyrétique ». Intuitivement, médecins et parents sont souvent davantage inquiets devant un enfant qui conserve une fièvre élevée malgré la prise de paracétamol, a fortiori s'il garde des signes accompagnateurs type geignement, agitation, pleurs...

Une étude rétrospective réalisée en 1987 concernant 32 enfants avec une bactériémie occulte diagnostiquée aux urgences, a évalué que le risque d'avoir une bactériémie occulte était 9 fois plus élevé lorsque l'enfant avait une baisse de température de moins de 0,8°C après la prise de paracétamol (avec une fièvre initiale supérieure ou égale à 38,9°C) [5]. Mais cela n'a pas été confirmé par d'autres études.

On sait que la courbe de température peut orienter vers certaines étiologies : une fièvre revenant tous les 2 ou 3 jours dans un contexte évocateur peut être due au paludisme (fièvre tierce ou quarte), une fièvre prolongée vespérale peut évoquer une maladie de Still, etc...

La fièvre est également un élément de surveillance de l'infection. Quand la fièvre « retombe », de manière prolongée et sans prise d'antipyrétique, on sait que l'infection est finie. A contrario, sa persistance doit être notée et faire réévaluer l'enfant par le médecin, d'un point de vue clinique, et si nécessaire par

des examens complémentaires.

1.4. La fièvre, phénomène utile

La fièvre est donc une élévation de la température corporelle déclenchée au niveau central par la sécrétion de cytokines secondaire à l'invasion de l'hôte par un organisme étranger (infectieux, tumoral) ou à un phénomène inflammatoire. Elle est à la fois la conséquence de la réaction de défense de l'organisme par le système immunitaire et l'un de ses moyens de défense.

De nos jours, la découverte d'une fièvre entraîne de manière quasi systématique l'administration d'un traitement médicamenteux, chez les sujets présumés fragiles comme les nourrissons, mais également chez des sujets bien portants. Cela sous-entend que l'on considère la fièvre comme un phénomène nocif, voire dangereux ou inutile.

Différentes études vont à l'encontre de cette idée reçue, laissant même penser que le traitement antipyrétique lui-même puisse avoir un effet négatif sur l'efficacité de la réponse immunitaire.

En 1989, une étude a comparé la durée d'évolution d'une varicelle simple chez 37 enfants recevant du paracétamol de manière systématique 4 fois par 24 heures et 31 enfants recevant un placebo. La durée totale de l'éruption a été plus courte dans le groupe placebo : 5,6 jours contre 6,7 dans le groupe recevant du paracétamol ($p < 0,05$) [6].

En 1975, une équipe avait mesuré la durée de portage des Rhinovirus par voie nasale au cours d'un rhume avec ou sans prise d'Aspirine. La durée d'évolution symptomatique du rhume n'était pas modifiée par la prise médicamenteuse, en revanche, le temps d'élimination du virus, donc potentiellement la période de contagiosité, était plus long chez les sujets traités par Aspirine [7].

En 1990, une autre étude a comparé la réponse immunitaire dans une infection à Rhinovirus chez cinquante-six personnes recevant soit l'un des antipyrétiques soit un placebo. Il semble que la prise d'aspirine ou de paracétamol empêche la production d'anticorps spécifiques dans le sérum et accentue les symptômes nasaux, même si la durée de l'infection est sensiblement la même qu'avec le placebo [8].

Enfin, en 1997, une équipe médicale du Gabon a comparé le temps d'élimination du parasite lors d'une infection à Plasmodium Falciparum chez des enfants bénéficiant d'un traitement antipyrétique physique seul ou avec administration de paracétamol. Dans le groupe ne recevant pas de paracétamol, la parasitémie disparaît 16 heures plus tôt que dans le groupe recevant du paracétamol [9]. De plus, les taux de TNF et de radicaux libres dont les productions sont élevées lors des accès palustres, sont plus bas chez les enfants recevant du paracétamol. Cela suggère que le paracétamol diminuerait la réaction immunitaire contre le paludisme.

Certes, ces études réalisées sur de petits effectifs mériteraient d'être étendues à des cohortes plus importantes. Du moins, permettent-elles d'envisager la fièvre comme un phénomène « utile », qu'il ne faut pas chercher à supprimer à tout prix.

Un autre point de vue intéressant a été proposé par deux études tchèques publiées en 2009 dans le *Lancet* pour savoir si la prise d'un antipyrétique modifie la réponse vaccinale [10]. Deux groupes de nourrissons recevant les vaccinations usuelles (hexavalent anti-diphtérie, tétanos, poliomyélite, H. Influenzae, coqueluche, hépatite B ; anti-Pneumococcique à dix valences et vaccin oral contre le Rotavirus) ont été suivis, un groupe recevant une dose systématique de paracétamol au moment des vaccins, renouvelée à deux reprises dans les 24 heures, l'autre groupe ne recevant le paracétamol qu'en cas de fièvre ou de

douleurs. Deux enfants sur trois du second groupe ont présenté de la fièvre suite aux vaccins et ont reçu du paracétamol secondairement.

Le taux d'anticorps en réponse aux vaccinations a été significativement plus faible chez les enfants ayant reçus de manière systématique le paracétamol.

L'hypothèse donnée par les auteurs pour expliquer cette diminution de la réaction immunitaire est que le paracétamol, dont le mode d'action n'est pas précisément connu (action sur une enzyme proche de la COX-2), aurait une action anti-inflammatoire en interférant dans la présentation antigénique au site d'injection et dans le ganglion de proximité, et de ce fait, diminuerait l'amplification de la réponse immunitaire lorsqu'il est donné de manière systématique et immédiate. Cette baisse de la réaction immunitaire serait moins marquée lorsque le traitement est donné secondairement, après la réaction inflammatoire au site d'injection et la montée de fièvre éventuelle.

L'administration de paracétamol ne doit donc pas être systématique après les vaccinations.

1.5. Effets secondaires attribués à la fièvre

On constate que la fièvre chez l'enfant est le plus souvent traitée de manière systématique car elle est présumée responsable d'effets secondaires graves : choc hyperthermique, déshydratation, crise convulsive hyperthermique pouvant entraîner des lésions cérébrales. Qu'en est-il de nos connaissances actuelles sur les méfaits de la fièvre ?

Les crises convulsives hyperthermiques

Les crises convulsives hyperthermiques (CCH) sont très impressionnantes pour les parents car ils ont l'impression que leur enfant va mourir. La crainte de leur survenue explique en grande partie la préoccupation des parents concernant

l'apparition d'une fièvre chez leur enfant, qu'il ait eu ou non une crise par le passé.

Une revue de la littérature parue en 2004 dans *Archives of Disease in Childhood* permet de faire le point sur cette pathologie [11].

CCH simples et complexes

Il faut distinguer :

- les crises convulsives hyperthermiques simples, très fréquentes et bénignes,
- les crises complexes, rares mais plus graves car elles peuvent être à l'origine d'un état de mal fébrile parfois responsable de séquelles, surtout lorsque celui-ci est unilatéral. Les crises complexes sont souvent révélatrices d'une épilepsie ou d'une pathologie neurologique sous-jacente.

On mettra à part les autres causes de convulsions en contexte fébrile : encéphalite, méningite, abcès cérébral. L'examen neurologique doit rester normal au décours de la crise. Sinon, des examens complémentaires sont réalisés pour éliminer ces diagnostics.

Les critères en faveur d'une crise simple sont : la survenue entre 1 et 5 ans, le type de la crise (tonico-clonique généralisée), le caractère isolé (épisode unique le plus souvent, même si le risque de récurrence à distance est de 30%), la durée courte (moins de 15 minutes, voire même moins de 5 minutes), l'absence de déficit post-critique, d'anomalies à l'EEG inter-critique et l'absence de retard de développement.

Epidémiologie

Chez les enfants de 3 mois à 5 ans, le risque de survenue de crise

convulsive au cours d'un épisode de fièvre est de 2 à 14%, avec des variations selon les pays, évoquant une composante génétique. Environ 4% des enfants auront au moins un épisode de CCH.

Facteurs de risques de survenue d'une CCH

La CCH arrive de manière imprévisible lors d'un épisode de fièvre chez un enfant prédisposé, à un âge auquel son cortex cérébral y est davantage sensible (en général, entre 6 mois et 6 ans).

La survenue d'une CCH est favorisée par les facteurs suivants :

- le plus souvent, épisode de fièvre élevée même si la crise ne survient pas forcément au moment du pic,
- des antécédents familiaux de CCH chez les parents du premier degré,
- une infection à HHV-6 est un facteur déclenchant fréquent, même si n'importe quel agent infectieux (bactéries, virus, rarement vaccins) peut être à l'origine d'une CCH.

Dans plus de 50% des cas, il n'y a pas de facteur favorisant retrouvé, ce qui rend la survenue d'une crise imprévisible, et la prévention difficile.

Les récurrences sont fréquentes puisqu'un tiers des enfants faisant une CCH en ont déjà eu une.

Les facteurs de risque de récurrence sont la survenue de la première crise avant un an et les antécédents familiaux de CCH chez les parents du premier degré.

Liens avec l'épilepsie-maladie

13 à 19 % des enfants atteints d'épilepsie ont eu au moins une CCH avant, et 2 à 4% des enfants ayant eu une première CCH auront une crise non fébrile par la suite. Ce risque est plus élevé s'il existe des antécédents d'épilepsie chez

les proches, s'il s'agit d'une crise complexe et s'il y a des troubles du développement psychomoteur. La CCH ne prédispose pas à une épilepsie ultérieure mais survient plus souvent chez un enfant prédisposé à être épileptique.

L'épilepsie temporale est une entité particulière d'épilepsie, rare mais redoutée car elle est le plus souvent rebelle aux traitements médicamenteux, et de diagnostic difficile (pas de mouvements anormaux ni de perte de connaissance le plus souvent, mais mâchonnement, bâillement, perte de contact qui peuvent égarer le diagnostic). La cause principale de cette forme est la sclérose mésio-temporale, qui pendant longtemps passait pour être une séquelle d'état de mal fébrile.

La séquence état de mal fébrile – épilepsie temporale rebelle concerne un enfant sur 150000, avec un temps de latence entre les deux. Les études récentes montrent néanmoins que les lésions créées par l'état de mal peuvent modifier le seuil épileptogène, mais ne suffisent pas à déclencher l'épilepsie temporale. Il existe le plus souvent une autre lésion associée du lobe temporal.

Prévention des CCH

Considérant le caractère anxiogène de la CCH et dans de très rares cas, le risque de séquelles, de quels moyens disposons-nous pour empêcher sa survenue? Le plus souvent, la CCH inaugure l'épisode fébrile et il est très difficile de donner un traitement préventif en anticipant la fièvre.

Les antipyrétiques

Plusieurs études ont à présent montré que les antipyrétiques n'empêchent pas la survenue de CCH.

Ainsi, cette étude Hollandaise de 1998 a permis de suivre sur 1 an des

enfants ayant eu une première CCH. Lors des épisodes de fièvre ultérieurs, les enfants étaient placés soit dans un groupe recevant de l'ibuprofène dès l'apparition de la fièvre et jusqu'à 24 heures d'apyrexie, soit dans un groupe recevant un placebo. Le risque de survenue d'une deuxième crise n'a pas été plus faible dans le groupe recevant l'ibuprofène, alors que la fièvre était significativement moins élevée dans ce groupe [12].

De même, en 2009, une étude Finlandaise n'a pas trouvé de différence dans le risque de récurrence d'une CCH entre des enfants recevant du paracétamol, de l'ibuprofène ou un placebo lors des épisodes de fièvre [13].

Actuellement, on ne sait pas précisément expliquer cette inefficacité des antipyrétiques dans la prévention des CCH. Les études actuelles s'orientent vers le rôle de l'IL-1 dans la survenue des CCH, cytokine sur laquelle ni le paracétamol ni les AINS n'auraient d'influence [14].

Les antipyrétiques peuvent donc être prescrits aux enfants ayant déjà eu une CCH dans le but d'améliorer leur confort au moment des pics fébriles, mais sans prétendre toujours pouvoir empêcher la survenue d'une récurrence.

Les anticonvulsivants

Faut-il donner un traitement antiépileptique préventif?

Au début des années 1980, plusieurs études ont montré l'efficacité d'un traitement continu par phénobarbital ou valproate de sodium pour empêcher la récurrence d'une CCH. Ces traitements ne sont pas recommandés dans cette indication en raison de leurs effets secondaires trop importants (sédation, toxicité hépatique, etc...) par rapport au bénéfice attendu dans une CCH simple [15]. Mais dans les cas à fort risque de récurrence : troisième ou quatrième épisodes de CCH, antécédents familiaux, épilepsie sous-jacente suspectée (anomalies à l'EEG), crise unilatérale prolongée, un traitement par valproate de sodium jusqu'à

l'âge de 4 ans et demi est parfaitement justifié, le phénobarbital n'étant plus utilisé.

Faut-il administrer systématiquement du diazépam par voie orale en cas de fièvre chez un enfant ayant déjà eu une CCH?

Une étude réalisée par la même équipe Finlandaise citée précédemment [13] n'a pas trouvé de diminution des récurrences de CCH en administrant systématiquement du diazépam par voie orale 3 fois par jour à 0,2 mg/kg par prise à chaque épisode de fièvre suivant une première CCH [16].

Une autre étude réalisée en 1993 retrouvait une nette diminution du risque de récurrence de CCH (-82%) en administrant systématiquement du diazépam à chaque épisode fébrile chez des enfants ayant déjà eu une crise, mais cette fois, la dose de diazépam par prise était de 0,33 mg/kg. Il est à noter que 153 enfants ont reçu du diazépam et 39 % ont présenté au moins un épisode notable de changement de comportement (ataxie, léthargie ou irritabilité) nécessitant de baisser les doses [17].

Il semble donc difficile de prescrire ce traitement de manière systématique à chaque épisode fébrile au décours d'une première CCH, en raison des effets secondaires à type de sédation, somnolence ou ataxie qui, en dehors des perturbations transitoires occasionnées, pourraient d'autant plus égarer le diagnostic en cas de méningite ou d'encéphalite.

En revanche, il est utile que du diazépam pour injection intra-rectale soit prescrit aux parents d'enfant ayant déjà eu une CCH (à la posologie de 0,5 mg/kg) et qu'ils sachent l'administrer en cas de crise prolongée (supérieure à 5 minutes). En effet, une crise se prolongeant, c'est-à-dire un état de mal, quelle qu'en soit sa cause, peut être responsable d'un œdème et d'une anoxie cérébrale à l'origine de séquelles neurologiques.

Une autre complication d'une CCH prolongée est la pneumopathie

d'inhalation. Pour l'éviter, il faut mettre l'enfant en PLS dès la phase tonico-clonique passée.

En résumé, la gravité potentielle d'une CCH est liée à son évolution, rare, vers un état de mal. Ainsi, une crise durant plus de 5 minutes a peu de chance de céder spontanément et nécessite l'administration la plus précoce possible de diazépam en intra-rectal soit par les parents s'ils ont le traitement à disposition et qu'ils ont été formés à l'administrer (en cas de récurrence de CCH) soit par le médecin intervenant en urgence. Dans ce cas, il faut aussi faire baisser la fièvre.

L'hyperthermie maligne

Il s'agit d'un syndrome touchant les enfants de moins de 2 ans décrit en France dans les années 1970 chez des enfants présentant initialement un tableau de fièvre virale banale et dans un second temps, une hyperthermie majeure (41 voire 42°C) avec défaillance multiviscérale. Le taux de guérison n'était que de 15 à 20 %, avec dans les autres cas, le décès ou des séquelles sévères.

La physiopathologie de ce syndrome se rapproche de l'hyperthermie maligne due à certains anesthésiants dans de rares pathologies musculaires (myopathie à cores centraux) ou d'un « coup de chaleur ». On retrouve une nécrose tissulaire et des lésions de CIVD au niveau des organes.

Suite aux enquêtes épidémiologiques, il fut déterminé que cette pathologie survenait chez des nourrissons qui avaient présenté une fièvre banale mais qui avaient été trop couverts, maintenus dans une pièce chaude, et insuffisamment hydratés [18].

Les antipyrétiques et les méthodes de refroidissement externe prennent alors toute leur valeur. Depuis que les mesures préventives sont bien expliquées aux parents, les cas d'hyperthermie maligne liée à la fièvre sont devenus rares.

La déshydratation

La fièvre entraîne une augmentation des pertes hydriques par pertes respiratoires et par la transpiration. On estime ces pertes à 80 ml/m²/24h par degré au dessus de 37°C. Chez le nourrisson qui ne peut exprimer sa soif et qui est plus sensible aux effets de la déshydratation, il ne faut pas hésiter à augmenter les apports hydriques en augmentant la quantité d'eau par biberon de 10 à 30 ml et surtout en proposant des solutés de réhydratation.

En conséquence, on traitera d'autant plus facilement la fièvre si l'enfant a des troubles digestifs associés avec pertes hydriques supplémentaires (vomissement, diarrhée) ou des apports diminués (perte d'appétit liée à l'infection). Dans ce cas, les AINS sont contre-indiqués en raison du risque de vasoconstriction de l'artère afférente du glomérule rénal chez un enfant qui a déjà une baisse du flux plasmatique et qui risque de se mettre de fait en insuffisance rénale.

Il ne faut surtout pas surcouvrir l'enfant, il faut le déshabiller et maintenir la température de la pièce en dessous de 20°C, pour ne pas majorer l'augmentation de la température corporelle et les pertes hydriques.

L'augmentation du métabolisme chez des sujets fragiles

Chez les patients ayant des pathologies cardiaques ou pulmonaires sous-jacentes, il peut y avoir un intérêt à faire baisser la fièvre, qui, indépendamment de l'infection, entraîne une augmentation du métabolisme qui peut être mal tolérée.

L'inconfort, la douleur associée

Le traitement antipyrétique peut se justifier pour améliorer le confort dans la mesure où les effets bénéfiques attendus sont supérieurs aux effets toxiques

potentiels.

2. Traitements antipyrétiques

2.1. Méthodes physiques

Il s'agit des méthodes de refroidissement externe (bain tiède donné à l'enfant ou humidification par des linges mouillés en laissant sécher la peau sans essuyer). Il y a peu de preuves scientifiques de leur efficacité à faire baisser la fièvre (études difficiles à mettre en œuvre) mais leur intérêt repose sur les principes physiques de convection, conduction thermique et évaporation, ainsi que sur la connaissance des réactions hypothalamiques de thermolyse (vasodilatation périphérique et sudation en réponse à la fièvre). Elles ne préviennent pas toujours la survenue de CCH, n'ayant pas d'action sur la synthèse des prostaglandines mais elles améliorent le confort de l'enfant bien que les frissons qu'elles provoquent soient à l'origine d'une sensation désagréable pour l'enfant.

Il est conseillé d'avoir recours à des linges humides posés sur le corps de l'enfant, et en particulier sur la tête, plutôt que d'utiliser le bain, avec température inférieure de un degré à la température corporelle, qui n'est pas toujours facile à obtenir. L'important est de ne pas mettre l'enfant dans un bain trop froid car le changement de température serait alors trop brutal déclenchant une réaction hypothalamique de thermogénèse avec vasoconstriction périphérique, frissons voire état de choc.

Ces méthodes physiques sont intéressantes car on peut les répéter aussi souvent que nécessaire. Dans tous les cas, il faut insister sur le fait de ne pas surcouvrir l'enfant en raison du risque d'aggraver l'hyperthermie et de lui

proposer à boire régulièrement pour éviter la déshydratation.

2.2. Méthodes médicamenteuses

Le traitement médicamenteux antipyrétique a pour but de faire baisser le « thermostat » central et de le ramener à 37°C évitant ainsi une remontée de température dès que l'on arrête le refroidissement externe, il ne doit pas être administré de manière systématique, mais est conseillé chez les enfants à risque de déshydratation ou supportant mal la montée de température (ou plus généralement, l'inconfort lié à l'infection), qui sont abattus, grognons, inconfortables.

Selon le *guideline NICE* de 2007, le paracétamol et l'ibuprofène peuvent être utilisés indifféremment. L'administration des deux traitements simultanément n'a pas d'intérêt, mais l'adjonction d'un deuxième antipyrétique peut être envisagé si la fièvre ne baisse pas suffisamment ou remonte très vite après le premier traitement.

Comme rappelé précédemment, la fièvre vient suite à un stimulus qui déclenche une cascade de réactions enzymatiques, dont celle de la cyclooxygénase 2, qui transforme l'acide arachidonique en prostaglandine E2. Cette dernière entraîne une augmentation de la température corporelle par son action au niveau des neurones régulateurs de l'hypothalamus puis en déclenchant des mécanismes périphériques d'augmentation de la température du corps. Les antipyrétiques agissent en bloquant cette production de prostaglandines, au niveau central et/ou périphérique.

Les différentes classes d'antipyrétiques utilisées sont les salicylates, les AINS dont l'ibuprofène, et le paracétamol.

L'acide acétylsalicylique

L'acide acétylsalicylique, ou Aspirine, était utilisé contre la fièvre et la douleur par les Sumériens puis Hippocrate et les Grecs qui utilisaient l'écorce de saule dont il provient. La molécule fut identifiée à la fin du XIXe siècle, puis synthétisé et commercialisé par Bayer au début du XXe siècle.

En 1971, les travaux de John Vane ont permis de découvrir le mode d'action de l'Aspirine et des AINS en général, ce qui lui valut le prix Nobel en 1982 [19]. Il montra que cette classe médicamenteuse inhibe la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines, molécules endogènes responsables de la fièvre, des réactions d'inflammation tissulaire et des douleurs qui en résultent.

Ainsi, étaient expliqués les rôles antipyrétique, antalgique, anti-inflammatoire et antiagrégant plaquettaire de l'acide acétylsalicylique, ces effets intervenant à des doses différentes. On a pu ainsi établir que l'action antiagrégante plaquettaire intervenait pour une posologie de 75 mg par jour chez l'adulte, tandis que les effets antipyrétique et antalgique sont obtenus après une prise de 15 mg/kg renouvelable deux à trois fois par jour et que l'utilisation à visée anti-inflammatoire (dans la maladie de Still ou la maladie de Kawasaki par exemple) nécessite une augmentation des doses jusqu'à 80 mg/kg/jour.

En corollaire, on a pu également comprendre ses effets indésirables : toxicité gastrique et digestive par modification des sécrétions de la muqueuse, risque hémorragique par blocage de l'agrégation des plaquettes, toxicité rénale par vasoconstriction de l'artère efférente du glomérule rénal, etc...

Jusqu'au milieu des années 1980, malgré ces effets secondaires, cette molécule était très largement appréciée à travers le monde pour ses propriétés antalgiques et antipyrétiques, d'autant que, tombée dans le domaine public, elle

était peu coûteuse.

La pathologie qui a freiné les prescriptions massives d'acide acétylsalicylique est le syndrome de Reye dont le premier cas a été décrit en 1963 par le Dr Reye qui le publia dans le *Lancet*.

Il s'agit d'une encéphalopathie, souvent mortelle, avec hyperammoniémie et cytolyse hépatique, qui s'apparente à un tableau de cytopathie mitochondriale avec inhibition de la β -oxydation des acides gras à chaînes longues, survenant chez l'enfant au décours d'une infection virale (varicelle, grippe) et favorisée par la présence de salicylates [20].

A partir des années 80, la survenue de plusieurs cas dans certains Etats américains a déclenché la mise en place de recommandations aux Etats-Unis et au Royaume-Uni de ne pas donner de l'Aspirine chez l'enfant au cours des infections virales. Depuis ces précautions, on a noté une baisse des cas de syndrome de Reye sans preuve d'un lien de cause à effet [21, 22].

Au début des années 80, beaucoup de cas étiquetés « syndrome de Reye » étaient en fait probablement des maladies métaboliques décompensées au décours d'une infection virale [23]. Les progrès de la médecine et de la biochimie moléculaire ont permis de rectifier le diagnostic d'un certain nombre de ces tableaux de troubles métaboliques aigus. La baisse de l'incidence de ce syndrome dans les années 80, attribuée aux restrictions de prescription de l'Aspirine comme antipyrétique, est donc sans doute liée également à une modification de la définition d'un cas, qui a fait redresser un certain nombre de diagnostics imprécis.

En France, cette pathologie est rarissime (incidence de Novembre 1995 à Novembre 1996 évaluée à 0,79/1000000 soit 15 cas par an [24]). Elle est considérée comme un diagnostic d'élimination après un bilan métabolique complet permettant d'éliminer un certain nombre de maladies congénitales

responsables de tableaux proches. La prise de salicylés est effectivement retrouvée comme facteur favorisant dans certaines maladies métaboliques exceptionnelles et conduit actuellement à maintenir les restrictions d'utilisation dans la varicelle ou la grippe.

Par ailleurs, comme nous le verrons ultérieurement pour les AINS, l'Aspirine, même à dose antipyrétique, a probablement également un rôle favorisant dans la survenue de surinfections à Streptocoque du groupe A au décours d'une varicelle.

En dehors de ces cas et des situations à risque hémorragique, l'Aspirine reste un excellent médicament très utile et très efficace dont on aurait tort de se priver. Néanmoins, depuis l'établissement d'un lien entre un hypothétique syndrome de Reye et l'Aspirine, cette dernière en pratique est tombée en désuétude dans le traitement de la fièvre chez l'enfant, au profit d'une part du paracétamol, et d'autre part, de l'ibuprofène.

Le paracétamol

Le paracétamol a été synthétisé pour la première fois en 1893 et commercialisé à partir des années 50 au Royaume-Uni, sous forme de sirop pour les enfants. Cette molécule présente des propriétés antipyrétiques proches de l'acide acétylsalicylique. Pourtant, plus d'un siècle après sa découverte, on sait que son mode d'action est différent mais il n'est pas précisément connu.

Le paracétamol agirait sur le site peroxydase de l'enzyme synthétisant les prostaglandines au niveau central ou sur une isoenzyme de la cyclo-oxygénase avec une expression tissulaire différente des COX-1 et 2. Il agit probablement différemment des AINS sur la synthèse des prostaglandines puisque le paracétamol est dépourvu de certains effets des anti-inflammatoires tels que l'effet antiagrégant plaquettaire et la toxicité gastrique [25].

Il existe peu d'effets secondaires dans les conditions normales d'utilisation (risque d'hépatite sévère en cas de surdosage) et en dehors des rares cas d'hypersensibilité.

L'ibuprofène

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire dérivé de l'acide propionique découvert au début des années 1960, fréquemment administré dans un but antalgique dans les migraines, les douleurs ostéo-articulaires, les dysménorrhées et autres phénomènes douloureux à composante inflammatoire.

En inhibant les cyclo-oxygénases, il diminue la synthèse de prostaglandines lors de la réaction inflammatoire, diminuant ainsi la douleur.

Plusieurs études des années 80 et 90 chez l'adulte ont montré que les arylpropioniques dont fait partie l'ibuprofène, sont globalement les AINS les mieux tolérés, en particulier au niveau digestif, avec un effet dose-dépendant qui permet de le commercialiser en vente libre à dose efficace pour les douleurs d'intensité moyenne, avec un risque faible d'effets secondaires si les posologies sont respectées.

Présentation de la forme pédiatrique

A partir de 1979 en Angleterre, il fut d'abord utilisé à visée anti-inflammatoire dans l'arthrite juvénile.

Au cours des années 80, plusieurs études réalisées sur des petites cohortes d'enfants traités pour fièvre montraient que l'ibuprofène à la dose de 5 à 10 mg/kg par prise et le paracétamol avaient une efficacité similaire pour faire baisser la fièvre, avec une bonne tolérance.

L'ibuprofène existe en solution buvable pour une administration pédiatrique avec comme indications le traitement de la douleur et de la fièvre

chez l'enfant. L'autorisation de mise sur le marché dans ces indications date de 1989 aux Etats-Unis (autorisation délivrée par la Food and Drug Administration – FDA), 1990 au Royaume-Uni et 1993 en France, pour les enfants à partir de 6 mois.

Initialement, il ne fut disponible que sur prescription médicale en l'absence de grandes études montrant la sécurité d'usage chez l'enfant, mais depuis une dizaine d'années, l'administration d'ibuprofène « à dose antipyrétique » chez l'enfant s'est banalisée, d'autant plus qu'il est en vente libre en pharmacie depuis 2002.

Il est intéressant de noter que les présentations galéniques diffèrent entre la France et les Etats-Unis, même pour le produit d'un même laboratoire. Prenons l'exemple de l'Advil® du laboratoire Pfizer, anciennement Wyeth.

Aux Etats-Unis, il existe deux présentations : une suspension buvable à 100 mg pour 5 ml pour les enfants de plus de deux ans et un soluté en gouttes deux fois plus concentré à 50 mg par 1,25 ml pour les enfants de 6 mois à 2 ans. Pour chacun des sirops, il y a une seringue avec une graduation intermédiaire. En fonction de la fourchette de poids dans laquelle se situe l'enfant, la quantité de sirop préconisée à donner correspond soit à la seringue entière soit au contenu allant jusqu'à la graduation. Les doses délivrées sont donc assez variables en fonction du poids de l'enfant allant d'environ 7 mg/kg par prise pour un enfant de 10 kg (28 mg/kg/jour) à environ 9 mg/kg par prise pour un enfant de 5 kg (36 mg/kg/jour). Si on se base sur l'âge, comme il est prévu de le faire par le conditionnement du sirop, les doses données sont encore plus variables car il existe de grandes différences de corpulence à ces âges.

En France, si l'on garde l'exemple de l'Advil®, le conditionnement permet un ajustement plus précis des doses puisqu'il existe une seule présentation pour ce produit en suspension buvable dosée à 20 mg/ml avec une pipette graduée de

1 à 25 kg qui permet de délivrer une dose d'ibuprofène de 0,375 ml par kg de poids de l'enfant soit **7,5 mg/kg** par prise qui peut être administrée au maximum 4 fois par 24 heures soit une dose totale de 30 mg/kg/jour. Dans le rapport de commission de transparence de l'AFSSAPS d'Avril 2002, il était d'ailleurs mentionné : « Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre. ».

Aux Etats-Unis, sur le flacon dosé à 50mg/1,25 ml, il est bien précisé qu'en-dessous de 6 mois, quel que soit le poids de l'enfant, il faut consulter le médecin (en effet, la vente libre est autorisée pour les enfants de plus de 6 mois). Depuis 2004, en France uniquement, la solution pédiatrique d'ibuprofène a eu l'extension d'AMM pour les enfants à partir de 3 mois, sans précautions d'emploi supplémentaires. Pourtant, comme nous le verrons plus loin, les études de sécurité d'usage sont peu nombreuses chez les enfants de moins de six mois.

On constate donc une certaine hétérogénéité entre ces deux pays concernant un produit fabriqué par un seul et même laboratoire pharmaceutique (Wyeth, depuis racheté par Pfizer).

Par ailleurs, d'autres laboratoires ont commercialisé l'ibuprofène à visée pédiatrique sous des formes proches de celle de Pfizer, mais en y regardant de plus près, le dosage n'est pas le même.

Ainsi, le laboratoire Reckitt Benckiser commercialise l'ibuprofène sous le nom de Nurofenpro® 20 mg/ml enfants/nourrissons (anciennement, Nureflex®), et le laboratoire Elerte son générique, l'Antarène 20mg/ml Nrs/Enf solution buvable, avec l'AMM dans les affections douloureuses et/ou fébrile de l'enfant de plus de 3 mois. La différence avec l'Advil® est la graduation de la seringue puisqu'une graduation de 1 kg correspond à 0,5 ml soit une dose de **10 mg/kg** par prise, ce qui limite à 3 prises par 24 heures.

Nous essaierons de voir par la suite si ces différences de posologies et

d'indications d'âge peuvent avoir des conséquences, en terme d'efficacité et de tolérance.

Place des différents antipyrétiques en France

En 2003, il y a eu plus de 20 millions de prescriptions d'antipyrétiques chez l'enfant en France. Près de 70 % concernaient le paracétamol, environ 25 % l'ibuprofène et 5 % l'Aspirine (cf. recommandations de l'AFSSAPS de Décembre 2004 « Mise au point sur la prise en charge de la fièvre »).

En 2004, un mémoire a été réalisé par M-L. Charkaluk qui exerçait comme interne de médecine générale aux urgences d'un hôpital Lillois sur l'utilisation des antipyrétiques chez l'enfant [26]. Cent cinquante-six enfants consultant aux urgences pour fièvre ont été inclus. Les familles possédaient pour 96 % du paracétamol pédiatrique et 51% de l'ibuprofène pédiatrique. Dans 78 % des cas, le paracétamol avait été administré en premier lieu ; dans 17 % des cas, c'était l'ibuprofène et dans 4 % des cas c'était l'aspirine.

Parmi les 58 enfants ayant reçu de l'ibuprofène, la moitié avait une diarrhée et/ou des vomissements associés à la fièvre.

Dans 35% des cas, une bithérapie avait été réalisée associant paracétamol et ibuprofène pour 87% des cas. Dans la moitié des cas, cela avait été fait « par habitude », mais aussi pour deux tiers parce que le premier traitement ne faisait pas suffisamment baisser la fièvre. Les médicaments avaient été prescrits par le médecin dans plus de 90 % des cas, y compris lorsqu'il s'agissait d'une bithérapie, soit pour cet épisode fébrile soit pour un précédent.

Cette étude n'est probablement pas représentative de toutes les pratiques médicales en France puisqu'elle recueille des informations auprès de familles résidant dans une zone géographique limitée et qu'elle traduit donc les habitudes de prescriptions d'un nombre restreint de médecins exerçant à

proximité de cet hôpital. Elle est tout de même significative de la bonne implantation de l'ibuprofène à usage pédiatrique dans les pharmacies familiales.

Pour avoir une idée plus précise de l'ampleur des prescriptions de l'ibuprofène en pédiatrie au niveau national, on peut se référer au panel IMS de l'été 2006, publié par l'HAS. Cette année-là, les prescriptions d'Advil® suspension buvable enfant/nourrisson ont été évaluées à 2 415 000 dont 85,1% par les médecins généralistes, 14,5% par les pédiatres et 0,4 % par des médecins d'autres spécialités ou non identifiés. Le motif de la prescription était une rhinopharyngite aiguë dans 20,7% des cas, une pharyngite aiguë dans 19,1% des cas, une otite moyenne dans 13,7% des cas, une fièvre d'autre origine dans 11,8% des cas, une suspicion de grippe ou une pneumopathie dans 6% des cas. La posologie journalière a été de 1,15 dose-poids/jour en moyenne. La durée moyenne de prescription était de 4,6 jours environ.

(NB : le panel IMS est un panel de médecins prescripteurs, généralistes et spécialistes, dont on observe les prescriptions sur une semaine d'activité courante et qui permet d'extrapoler les prescriptions au niveau national sur une période donnée [27]).

3. Sécurité de l'ibuprofène dans la fièvre de l'enfant

3.1. Effets secondaires connus chez l'adulte

Sur le plan général

Du fait d'une inhibition non-sélective des cyclo-oxygénases, les AINS peuvent avoir des effets indésirables tels que troubles gastro-intestinaux, troubles de l'hémostase, vasoconstriction de l'artère efférente du glomérule rénal

avec rétention hydro-sodée, fermeture du canal artériel chez le fœtus au troisième trimestre de grossesse,... Le risque de survenue de ces effets peut varier en fonction du patient, de la posologie, de la durée de traitement et du contexte de la prise du médicament.

Ces effets secondaires sont prévisibles et peuvent être évités en respectant les précautions d'emploi du médicament : protecteur gastrique chez les personnes à risque, prudence chez les patients aux antécédents de diverticulite, contre-indication des AINS chez les personnes sous anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires, chez la femme enceinte, en cas de déshydratation ou d'hypovolémie, etc...

D'après une revue de la littérature en 2007 faite par Dr Nicholas Moore, pharmacologue du CHU de Bordeaux, les données sont rassurantes chez l'adulte quant à la délivrance sans ordonnance de l'ibuprofène car les doses préconisées sont faibles et le traitement de courte durée, or la survenue des effets secondaires pour la plupart sont dose et durée – dépendantes. L'ibuprofène est l'AINS qui expose le moins aux troubles gastro-intestinaux et hépato-rénaux et la toxicité lors d'un surdosage est faible [28].

Une autre revue de la littérature de 2009 d'un biochimiste de Sheffield, Dr Rainsford, met en avant le fait que d'un point de vue pharmacocinétique, la demi-vie courte de l'ibuprofène et l'absence de métabolites pathogènes expliquent ses effets secondaires limités par rapport aux autres AINS chez l'adulte [29].

Sur le plan digestif

Concernant la toxicité digestive des AINS chez l'adulte, 15 à 40 % des utilisateurs vont présenter des symptômes à type de brûlures épigastriques, pyrosis, douleurs abdominales, nausées, qui aboutissent dans 10 % des cas à

l'interruption du traitement ; une gastrite érosive ou un ulcère asymptomatique surviennent dans 5 à 20 % des cas guérissant souvent spontanément à l'arrêt du traitement. Les ulcères gastroduodénaux graves avec perforation ou saignement pouvant menacer le pronostic vital ne concernent que 1 à 2 % des utilisateurs chroniques des AINS [30]. Des facteurs de risques de survenue d'un ulcère gastroduodéal ont été identifiés (antécédents de pathologie gastroduodénale, posologie élevée, âge supérieur à 60 ans, prise concomitante de cortisone, d'Aspirine, d'anticoagulants). Le risque de présenter un ulcère compliqué n'est pas le même selon l'AINS et la posologie, le moins dangereux étant l'ibuprofène à faible dose (dose préconisée pour la vente libre). Ceci suggère que certains effets secondaires de l'ibuprofène sont dose-dépendants.

Dans une étude de 1992, Campbell et De beaux retrouvaient un risque plus élevé de présenter une appendicite en cas de prise d'AINS chez des patients de plus de 50 ans, avec un odds ratio à 6,5. A noter que l'hyperleucocytose était plus modérée chez les patients sous AINS (11900 contre 14800 leucocytes par mm^3 en moyenne) [31]. Des études cas-témoins évoquent un lien entre AINS et augmentation du risque de perforation colique en cas de diverticulite [32].

Sur le plan rénal

Une insuffisance rénale aiguë chez l'adulte peut survenir dans des circonstances particulières lorsque la sécrétion de prostaglandines est stimulée (hypovolémie, glomérulopathie, insuffisance rénale,...) [33]. A l'état basal, l'impact des AINS est donc faible tandis que dans les situations précédentes, ils entraînent un blocage de la synthèse des prostaglandines qui aboutit à une vasoconstriction de l'artère efférente du glomérule rénal, à une baisse du flux glomérulaire et à une insuffisance rénale aiguë pouvant laisser des séquelles. Dans ces cas d'insuffisance rénale, l'élévation de la créatinine est identique

quelque soit l'AINS, sauf avec le célécoxib (inhibiteur sélectif de la COX-2). Une autre étude montre que l'ibuprofène à faible dose (dose préconisée en vente libre) entraîne moins de problèmes rénaux que d'autres AINS [34].

Sur le plan allergique

D'autres effets secondaires, tels que réactions allergiques cutanéomuqueuses, néphrite interstitielle immunoallergique ou photosensibilisation surviennent plus rarement mais peuvent être très graves. Ces réactions, en général imprévisibles, peuvent survenir avec de nombreuses classes médicamenteuses, et nécessitent d'évaluer la balance bénéfico-risque avant toute prescription médicamenteuse.

L'insuffisance rénale aiguë peut ainsi survenir en dehors de toute autre pathologie, de manière imprévisible, chez un sujet prédisposé. Il s'agit alors d'une néphrite interstitielle, d'un syndrome néphrotique et/ou d'une néphropathie membraneuse, progressivement réversible à l'arrêt de l'AINS [33].

L'ibuprofène comme les autres AINS, peut aussi avoir une toxicité cutanée. Aux Etats-Unis, des associations de malades demandent le retrait de la vente libre des AINS, et en particulier, de l'ibuprofène en solution pédiatrique, en raison du risque de toxidermies médicamenteuses. Le risque de survenue d'un syndrome de Stevens-Johnson ou d'épidermolyse nécrotique toxique (syndrome de Lyell) est d'environ 1 cas pour un million de personnes exposées. Ce risque est plus important avec les oxicams mais existe également avec l'ibuprofène. Des phénotypes HLA sont associés à la survenue de ces syndromes mais on ne sait pas qui est porteur de ces phénotypes et qui est à risque d'avoir une toxidermie. Le taux de mortalité de ces syndromes est élevé, allant de 5 à 30% selon les tableaux. Ces groupes de défense des victimes de cette complication estiment que le maintien en vente libre des AINS et de l'ibuprofène pédiatrique en

particulier, entraîne une mortalité importante. Ils demandent donc à la FDA de rajouter sur les boîtes d'AINS en vente libre un encart avertissant du risque de toxidermie et expliquant que le traitement doit être arrêté dès les premiers symptômes à type d'éruption ou autre manifestation inhabituelle survenant sous AINS. A l'heure actuelle, ces informations n'apparaissent pas sur les emballages de ces médicaments.

Sur le plan infectieux

De nombreux médecins ont des réticences à prescrire les AINS lors de phénomènes infectieux. En effet, leur mode d'action consistant à bloquer la réponse inflammatoire, on peut imaginer qu'ils entraînent une baisse de la réponse immunitaire ainsi qu'une atténuation des symptômes inflammatoires et infectieux. Le fait de masquer ces symptômes pourrait ainsi entraîner un retard au diagnostic d'une infection bactérienne sévère et à la mise sous antibiotiques et de ce fait, une aggravation clinique.

Une étude de 1984 s'intéresse à l'effet de différents AINS sur les fonctions d'agrégation, de dégranulation et de peroxydation des globules blancs in vitro après stimulation par différents composés, puis sur ces fonctions lorsqu'il s'agit de globules blancs de patients traités par différents AINS à dose thérapeutique [35]. In vitro, des globules blancs mis en contact avec de l'ibuprofène puis stimulés par un composé chémotactile perdent leur fonction habituelle d'agrégation et de sécrétion lysosomale, en revanche, la réaction de peroxydation est maintenue (ce qui n'est pas le cas avec tous les AINS). Cette inhibition n'est pas retrouvée avec tous les composés chémotactiles utilisés. In vivo, chez des sujets adultes qui ont reçu trois jours de traitement par ibuprofène à 2400 mg/jour, la fonction d'agrégation a été diminuée de 44% lors de la stimulation in vitro par le composé chémotactile. Il n'a pas été noté de différence

dans la fonction de peroxydation.

A partir de ces données et de la connaissance des mécanismes d'action des AINS acquises dans les années 80, des craintes concernant l'utilisation des AINS dans les processus infectieux ont émergé. Par la suite, la publication de cas cliniques de survenue d'infections bactériennes sévères dans lesquelles l'ibuprofène est mis en cause, a incité à la prudence un grand nombre de médecins.

Un exemple d'infection bactérienne grave survenant chez l'adulte est illustré par cette étude rétrospective réalisée en 2007 par l'hôpital de Conakry qui a étudié 244 cas d'érysipèles. Trente-et-un cas ont évolué vers une fasciite nécrosante. Quatre-vingt dix pour cent de ces malades avaient pris des AINS dans les jours précédents contre seulement 25% des patients qui ont présenté un érysipèle simple (soit un odds ratio de 27 avec un intervalle de confiance à 95% compris entre 8 et 94) ce qui suggère un rôle favorisant des AINS dans l'aggravation d'un érysipèle. Ceci peut s'expliquer par une atténuation des symptômes liée à la prise d'AINS qui entraîne un retard à la consultation et à l'antibiothérapie, mais aussi peut-être par une baisse de la réaction immunitaire locale [36].

Les ORL sont également prudents vis-à-vis de l'utilisation des AINS dans leur discipline. Certains ont constaté un plus grand nombre de complications d'angine sous AINS (survenue d'abcès amygdalien ou rétropharyngé). Une autre pathologie semble également favorisée par la prise d'AINS : la cellulite cervicofaciale comme l'illustre un report de cas de 2003 chez un patient recevant des AINS après une extraction dentaire [37].

Concernant le rôle favorisant des AINS dans la survenue d'un sepsis chez l'adulte, dans une étude rétrospective de 2008, une équipe du CHU de Tours a suivi des patients hospitalisés dans huit services de soins intensifs pour sepsis

grave et a répertorié la prise d'AINS les jours précédents l'hospitalisation [38]. Cent cinquante deux cas ont été inclus et appariés avec cent cinquante deux patients hospitalisés pour infections bactériennes peu sévères. L'exposition était semblable dans les deux groupes avec 28 % de patients ayant pris des AINS dans les jours précédents. Cette similitude ne semble pas en faveur d'un rôle favorisant des AINS dans l'aggravation des infections bactériennes. En revanche, dans le groupe de patients présentant un sepsis sévère, le délai entre les premiers symptômes et la prescription d'antibiotiques était de 6 jours en moyenne (de 3 à 7 jours) chez les patients ayant reçu des AINS contre 3 jours en moyenne (de 2 à 3 jours) chez les patients n'en ayant pas reçu. Cette observation montre que l'utilisation des AINS entraîne un retard diagnostique et un allongement du délai avant la mise sous antibiotiques, ce qui aboutit à une aggravation de l'infection bactérienne et à l'évolution vers un choc septique.

3.2. Effets indésirables pouvant être craints chez l'enfant

Le risque de survenue d'effets secondaires est considéré comme étant assez faible avec l'ibuprofène chez l'adulte aux doses préconisées en vente libre mais existe néanmoins. On peut s'interroger sur le risque de survenue de ces effets secondaires chez l'enfant avec la généralisation de l'utilisation de l'ibuprofène comme antipyrétique. Ces interrogations ont été d'autant plus fortes pour moi qu'au cours de mon stage de troisième cycle de DES de Médecine Générale dans le service de Pédiatrie de l'hôpital d'Orsay, nous avons été confrontés à des cas de pathologies chez l'enfant qui faisaient suspecter un rôle aggravant de l'ibuprofène.

Cas cliniques rencontrés

Le premier dossier concerne un garçon de 4 ans présentant une gastro-entérite virale qui recevait un traitement par paracétamol, puis ibuprofène devant la persistance de la fièvre et des douleurs. Les parents l'amènèrent aux urgences en raison de fortes douleurs abdominales et d'une altération de l'état général. Suite au bilan, le diagnostic retenu fut celui d'insuffisance rénale sur nécrose tubulaire aiguë, probablement déclenchée par la prise d'AINS dans un contexte d'hypovolémie. La biopsie rénale n'a pas été nécessaire en raison de la correction de la fonction rénale après réhydratation et arrêt des AINS.

Le deuxième dossier concernait une fille de 9 mois traitée en ambulatoire par antibiotiques per os (amoxicilline 150 mg/kg/jour) pour une otite à pneumocoque. Une fièvre élevée persista pendant 9 jours durant lesquels elle reçut paracétamol et ibuprofène en alternance. Il existait un syndrome inflammatoire biologique modéré. L'évolution clinique de l'otite était satisfaisante, il n'y avait pas d'autre point d'appel infectieux, en particulier pas de syndrome méningé. Finalement, devant la persistance d'une fièvre élevée et une altération de l'état général, elle fut hospitalisée. La ponction lombaire mit en évidence une méningite à Pneumocoques sensibles. L'évolution fut favorable sous antibiotiques par intra-veineuse. On s'interrogea sur le rôle de l'ibuprofène dans l'atténuation des symptômes cliniques, la limitation du syndrome inflammatoire biologique et par conséquent, dans le retard diagnostique de la méningite.

D'autres tableaux infectieux tels que des pleuropneumopathies ou des abcès amygdaliens nous ont fait nous interroger sur le rôle de l'ibuprofène dans leur survenue. Le plus souvent, il s'agissait d'enfants qui étaient vus à plusieurs reprises par le médecin pour une fièvre persistante traitée régulièrement par ibuprofène mais sans orientation clinique évidente. Un bilan était finalement

réalisé permettant le diagnostic et tout se passait comme si la prise de l'AINS avait masqué les signes cliniques d'alerte habituels, l'atténuation des défenses naturelles de l'organisme et le retard du traitement antibiotique ayant donc aggravé la maladie : au lieu d'une pneumopathie, on avait une pleuropneumopathie, au lieu d'une angine, on avait un abcès amygdalien, au lieu d'une otite, on avait une méningite, au lieu d'une appendicite, on avait une péritonite. Bien sûr, cette hypothèse n'est à l'heure actuelle pas prouvée.

L'attitude des confrères généralistes croisés au cours de mes stages m'est apparue assez hétérogène vis-à-vis de l'utilisation de l'ibuprofène dans la fièvre de l'enfant. Il semble difficile d'établir un consensus et les hautes autorités de santé ont mis du temps à publier des recommandations incitant à la prudence concernant son utilisation systématique, en particulier concernant le risque de surinfection dans la varicelle (texte de 2004).

Lors de mes premières consultations de médecine générale, j'étais relativement perplexe et confuse dans mes prescriptions et dans les recommandations à donner aux parents d'un enfant fébrile, certains d'entre eux ayant déjà l'habitude de donner l'ibuprofène suite aux prescriptions d'un autre médecin, convaincus de faire ce qui était le mieux pour la santé de leur enfant.

Doit-on continuer en 2011 à prescrire de l'ibuprofène à un enfant fébrile? Peut-on arriver à un discours consensuel de la part des médecins et des autres professionnels de la santé et de l'enfance pour savoir ce qu'il faut dire et recommander aux parents dans une situation fréquente, mais qui ne saurait être banalisée : la fièvre chez l'enfant?

4. Revue de la littérature sur l'ibuprofène en pédiatrie

Pour tenter de répondre à ces questions, j'ai réalisé une revue de la

littérature à partir de Pubmed pour reprendre les études qui ont évalué l'ibuprofène dans le traitement de la fièvre en pédiatrie.

Ces études sont de plusieurs types :

1. Articles de pharmacologie présentant les effets attendus de l'ibuprofène dans la fièvre chez l'enfant (études empiriques)
2. Etudes évaluant l'efficacité de l'ibuprofène sur la fièvre, en le comparant au paracétamol (études prospectives)
3. Etudes évaluant la tolérance de l'ibuprofène dans la fièvre de l'enfant, en le comparant au paracétamol (études prospectives)
4. Articles rapportant des effets secondaires de l'ibuprofène lors de l'administration pour fièvre chez l'enfant (report de cas)
5. Etudes cherchant à montrer la responsabilité de l'ibuprofène dans la survenue d'infections bactériennes sévères (études rétrospectives)

Je reprendrai dans un premier temps, les études qui plaident en faveur d'une bonne tolérance de l'ibuprofène et d'une efficacité similaire voire supérieure au paracétamol.

Je présenterai celles qui illustrent le mieux les différents points de vue qui s'affrontent lorsqu'on parle de la prise en charge de la fièvre chez l'enfant et de l'utilisation des anti-inflammatoires et de l'ibuprofène dans cette indication.

En effet, nous avons vu dans la première partie que la fièvre était un symptôme le plus souvent bénin qui, une fois le diagnostic étiologique entrepris, ne nécessitait pas de traitement en soi, sauf pour éviter l'hyperthermie en cas de fièvre très élevée et dans le but d'améliorer le confort de l'enfant et de soulager les éventuelles douleurs associées.

Nous verrons ainsi les critères choisis par ces études pour évaluer

l'efficacité et la tolérance de l'ibuprofène dans le contexte de la fièvre chez l'enfant, et regarderons si ces critères correspondent à l'objectif donné du traitement : améliorer le confort et traiter les douleurs associées, en minimisant le risque d'effets secondaires potentiels. On s'interrogera sur la pertinence de ces études à mettre en évidence les événements peu fréquents qui nous préoccupent plus particulièrement ici (aggravation d'une infection bactérienne sévère en particulier).

Puis dans un second temps, je reviendrai sur des articles plus récents qui évoquent le rôle de l'ibuprofène dans les infections bactériennes sévères, certes rares mais potentiellement graves, et qui cherchent à montrer l'imputabilité de ce médicament dans leur survenue.

Nous essaierons d'évaluer si à l'heure actuelle, nous avons assez d'arguments pour innocenter ou incriminer l'ibuprofène comme facteur favorisant des infections bactériennes sévères ; nous essaierons aussi de savoir si nous pouvons prescrire sans crainte l'ibuprofène dans la fièvre de l'enfant ou s'il nous faut continuer à appliquer des principes de précaution en retirant ce médicament de la vente libre dans l'indication « Fièvre de l'enfant » et en encadrant davantage sa prescription.

III) Résultats

En 1989, aux Etats-Unis, l'autorisation de mise sur le marché de l'ibuprofène en sirop pédiatrique en tant qu'antipyrétique et antalgique s'est basée sur les données de bonne tolérance d'études réalisées sur des petites cohortes d'enfants fébriles. Précédemment, sa bonne tolérance avait été constatée dans le traitement de l'arthrite juvénile.

Par la suite, de nombreuses études se sont montrées rassurantes sur l'utilisation générale de l'ibuprofène chez l'enfant.

Ainsi, une revue de la littérature de Mars 2010 publiée dans les Annales de Pharmacothérapie a répertorié 85 études comparant l'ibuprofène au paracétamol. Cinquante-quatre concernaient l'efficacité antalgique, 35 comparaient l'efficacité sur la baisse de la température et 66 la sécurité d'usage. La conclusion de cette revue était que « dans la plupart des cas », l'ibuprofène était plus efficace que le paracétamol pour le traitement de la douleur et de la fièvre, tant dans les populations pédiatriques qu'adultes, les deux médicaments étant aussi « sûrs » l'un que l'autre [39].

Nous allons donc reprendre certaines de ces études pour voir les critères d'évaluation qu'elles ont utilisées.

1. Données pharmacologiques

1.1. Evaluer la posologie optimale

Il s'agit de la posologie d'ibuprofène qui permet d'obtenir la « meilleure efficacité » antipyrétique, pour le minimum d'effets secondaires (qui peuvent être dose-dépendants, au niveau digestif en particulier).

Une étude a cherché à établir la posologie d'ibuprofène optimale pour faire baisser la fièvre chez l'enfant [40]. L'objectif était de faire baisser la température du corps d'un degré pendant au moins 3 heures et de surveiller la survenue d'effets secondaires. Ainsi, 93 enfants ont été répartis en 4 groupes selon la posologie d'ibuprofène administrée (de 0,625 à 5 mg/kg par prise). On a constaté que toutes les posologies faisaient baisser la température, la baisse la plus importante étant en moyenne de 2 degrés avec la posologie de 5 mg/kg.

Une évaluation de l'impression clinique de l'enfant a également été faite. Le score moyen montrait une amélioration clinique proportionnelle à la posologie d'ibuprofène avec un score maximal de bonne impression clinique pour les enfants ayant reçu une posologie d'ibuprofène à 5 mg/kg.

Tous les symptômes survenant dans les 12 heures suivant la prise étaient notés et considérés comme un potentiel effet secondaire : 5 enfants ont vomi, 1 a eu la diarrhée, 1 a présenté un rash, 7 ont eu un changement de comportement type délire, et enfin, 5 ont présenté un épisode de convulsions fébriles. Un score d'acceptabilité des effets secondaires a également été réalisé. Il était établi par un investigateur qui évaluait les enfants à 3, 6 et 12h de la prise d'ibuprofène. Il en ressort que le nombre d'évènements indésirables a été assez faible (17 enfants sur 93) avec pour la plupart, une imputabilité peu évidente de l'ibuprofène (convulsion fébrile ou vomissement qui auraient pu arriver même sans le médicament) et sans différence significative en fonction de la posologie. Quant au score clinique, il concluait à une bonne acceptabilité des effets indésirables quelle que soit la posologie.

Cette étude montre que l'administration d'ibuprofène chez l'enfant fébrile entraîne une baisse de la température dès la posologie de 0,625 mg/kg par prise. En augmentant la posologie (jusqu'à 5 mg/kg dans cette étude, voire 10 mg/kg dans d'autres), on obtient de manière proportionnelle : une baisse de la

température plus importante, un raccourcissement du délai d'action et une durée d'action plus prolongée.

L'étude de Kaufman en 1992 ne retrouve pas de différence d'efficacité entre les posologies de 7,5 mg/kg et 10 mg/kg [41].

En terme d'efficacité, la posologie de 7,5 mg/kg voire celle de 5 mg/kg, serait donc suffisante (je n'ai pas trouvé d'étude explicitant le « concept » de dose antipyrétique en-dessous de laquelle l'ibuprofène serait uniquement antipyrétique et au dessus, anti-inflammatoire).

1.2. Pharmacocinétique chez l'enfant, en fonction de l'âge

L'ibuprofène a une biodisponibilité élevée par voie orale. La concentration plasmatique maximale est obtenue en 90 minutes en moyenne, quelle que soit la dose. La concentration obtenue augmente linéairement avec la dose administrée. La demi-vie d'élimination est courte (2 heures) ce qui limite les risques de surdosage. L'ibuprofène se lie à 99% aux protéines plasmatiques (cette fraction pourrait être plus faible la première année de vie avec une fraction libre efficace plus élevée). Son élimination est urinaire [42]. Il est métabolisé par le cytochrome P450 (CYP2C9) qui est acquis assez tôt dans la vie (dès les premiers jours) même si son activité est probablement plus faible chez les nourrissons par rapport aux enfants plus âgés [43].

1.3. Surdosage

Le risque de surdosage intervient pour une prise d'ibuprofène supérieure à 400 mg/kg, avec des symptômes assez bénins, souvent digestifs (nausées, douleurs abdominales, diarrhées) ; rarement surviennent : insuffisance rénale,

crise d'asthme, vertiges, troubles de l'équilibre, acouphènes, convulsions. Le traitement est symptomatique. Il n'y a généralement pas de séquelles.

1.4. Effets secondaires dose-dépendants

Chez l'adulte, l'étude de Langman et *al* tend à montrer que la toxicité digestive des AINS s'accroît avec l'augmentation des doses ainsi qu'avec la durée du traitement [30]. Je n'ai pas trouvé d'études équivalentes pour les autres toxicités.

On sait par ailleurs que les phénomènes immuno-allergiques (toxidermies, néphrite interstitielle, etc..) ne sont pas dose-dépendants et sont même décrits après un traitement par AINS en topique, à dose faible. Il en est de même pour la gravissime fermeture du canal artériel du fœtus au troisième trimestre de grossesse qui fait formellement contre-indiquer toutes les formes d'AINS à ce stade chez la femme enceinte.

Je n'ai pas non plus trouvé d'études chez l'enfant évoquant une toxicité dose-dépendante. L'insuffisance rénale par bas débit, en revanche, semble proportionnelle à l'hypovolémie. Plus l'enfant est déshydraté, plus il est à risque d'insuffisance rénale, quelle que soit la dose d'AINS.

2. Etudes montrant « l'efficacité » de l'ibuprofène

2.1. Efficacité antalgique

Plusieurs études montrent l'efficacité sur la douleur et la bonne tolérance de l'ibuprofène chez l'enfant, en dehors de tout contexte fébrile et/ou infectieux. Un bon exemple est cette étude dans laquelle Gazal et Mackie ont évalué la

douleur dans les suites opératoires d'une extraction dentaire sous anesthésie générale. Les enfants ayant reçu une dose d'ibuprofène de 5 mg/kg 15 minutes après l'intervention étaient significativement moins algiques que les enfants ayant reçu une dose de paracétamol de 15 mg/kg. La survenue d'effets secondaires était faible mais les cohortes étudiées étaient de petite taille [44].

Cette supériorité antalgique de l'ibuprofène sur le paracétamol n'est pas retrouvée dans toutes les études. Une méta-analyse de 2004 a relaté trois autres études comparant l'efficacité antalgique de l'ibuprofène et du paracétamol, deux dans les douleurs dentaires, une dans les maux de gorge. Quatre vingt-douze enfants ont reçu du paracétamol à des doses allant de 7 à 15 mg/kg et 94 enfants ont été traités par ibuprofène avec une posologie de 4 à 10 mg/kg par prise. Les deux molécules ont permis de soulager aussi efficacement au moins 50 % de la douleur maximale mesurée [45].

2.2. Efficacité antipyrétique de l'ibuprofène

Quels sont les critères utilisés pour comparer l'efficacité de l'ibuprofène et du paracétamol dans l'indication « Fièvre de l'enfant »? Dans ces études, la comparaison est faite sur des critères de baisse de température (rapidité, intensité, durée), de confort de l'enfant, voire même de coût économique (comparaison du coût de traitement).

Critère de réduction de fièvre

En 1989, Walson et al ont comparé des cohortes d'une trentaine d'enfants fébriles recevant de l'ibuprofène soit à 5 mg/kg par prise, soit à 10 mg/kg par prise soit du paracétamol à 10 mg/kg par prise soit un placebo [46]. En mesurant la température à différents temps après la prise de l'antipyrétique, ils

ont tracé une courbe de réponse en pourcentage de réduction de fièvre pour des fièvres supérieures à 39°C qui s'est avérée la meilleure pour l'ibuprofène à 10 mg/kg, puis pour l'ibuprofène à 5 mg/kg puis pour le paracétamol puis pour le placebo. Entre l'ibuprofène à 5 mg/kg et à 10 mg/kg, il y avait une relation linéaire entre l'augmentation de la dose et d'une part l'importance de la réduction de la température, d'autre part la rapidité de la baisse de la fièvre. Il n'a pas été rapporté d'effets secondaires graves dans ces groupes. Il en a été conclu que l'ibuprofène était un antipyrétique sûr et efficace.

C'est cette étude qui en 1989, a permis la commercialisation de l'ibuprofène en suspension buvable pédiatrique sur prescription médicale, pour les enfants à partir de 2 ans.

Une équipe du CHU de Tours, dans une étude de 1994, a comparé l'ibuprofène à 7,5 mg/kg par prise au paracétamol à 10 mg/kg par prise chez 154 enfants de 6 mois à 5 ans ayant une fièvre supérieure ou égale à 38°C due à une infection bactérienne et traités par antibiotiques [47]. Pour chaque groupe, a été tracée une courbe de pourcentage de réduction de la température entre avant et après la prise de l'antipyrétique. Cela a permis pour chaque antipyrétique de calculer l'aire sous la courbe qui représentait l'efficacité en intensité et en durée à faire baisser la fièvre, en valeur absolue. Ainsi sur la période 0-4 heures après la prise de l'antipyrétique, il est retrouvé une différence significative de réduction de la température en faveur de l'ibuprofène (60% de baisse de température en moyenne) par rapport au paracétamol (45%). La tolérance globale du traitement a été bonne dans les 2 groupes.

Critère d'amélioration de confort de l'enfant fébrile

D'autres études ont essayé d'établir des scores pour évaluer la différence en terme de confort de l'enfant.

C'est le cas d'une étude prospective en double aveugle monocentrique concernant 150 enfants de 2 mois à 12 ans. Les doses d'ibuprofène pour le premier groupe et de paracétamol pour le deuxième ont été délivrées « en fonction de l'âge », et étaient « approximativement » de 20 mg/kg/jour et de 50 mg/kg/jour respectivement. Les doses étaient réparties également toutes les 6 heures « si nécessaire », avec au maximum 4 prises par jour, pendant 3 jours au plus [48].

Le recueil de la température axillaire était effectué à intervalle donné, ainsi que celui d'autres variables :

- « l'appétence » pour le sirop administré, coté de « 0 = n'aime pas le goût » à « 4 = aime beaucoup le goût », après la première prise
- l'irritabilité cotée au départ de « 0 = très irritable » à « 2 = pas du tout irritable » puis réévaluée après les prises
- « l'évolution clinique » notée avant chaque dose de « 0 = va beaucoup moins bien » à « 4 = va beaucoup mieux »
- une note globale d'« efficacité du médicament » donnée à la fin des 3 jours de traitement ou à la fin de l'épisode fébrile allant de « 0 = inefficace » à « 3 = très efficace »

Finalement, seuls 14 enfants dans le groupe ibuprofène et 13 dans le groupe paracétamol ont pris plus de 4 doses du médicament, les autres n'ayant pas eu besoin de toutes les doses, soit parce qu'ils avaient peu de fièvre soit parce qu'ils ont guéris en moins de 3 jours.

La baisse de température en valeur absolue n'était pas significativement différente entre les deux groupes mais peu de valeurs ont pu être recueillies.

Concernant l'évolution clinique, il semble que « l'amélioration du score d'irritabilité » soit plus importante dans le groupe paracétamol que dans le groupe ibuprofène. « L'appétence » était bonne avec les deux sirops!

Pour les effets secondaires, ou plutôt les évènements intercurrents, ils ont touché 13 à 19% des enfants et peu ont un rapport certain avec la prise du médicament (méningite à méningocoque dans le groupe paracétamol, arthrite de hanche, etc... semblent être la cause de la fièvre plus que la conséquence de son traitement). Le diagnostic final n'étant pas précisé, on ne sait pas si certains de ces évènements intercurrents peuvent être attribués à l'infection (2 épisodes de vomissement, 1 de diarrhées, 1 de douleur abdominale dans le groupe ibuprofène qui peuvent être aussi bien dus à une gastro-entérite virale qu'au médicament).

Une autre étude faite par des médecins de l'hôpital de Tel-Aviv dans une étude publiée en 2006 a cherché à utiliser un score validé d'évaluation de la douleur : le NCCPC (Non Communicating Children's Pain Checklist) [49]. Il s'agit d'une grille d'évaluation remplie par les parents concernant la douleur de leur enfant. Ceux-ci notent pour 30 items un score allant de « 0 = jamais présent » à « 3 = très souvent présent » (cf. annexe).

L'étude a évalué ce score sur des cohortes de 154, 155 et 155 enfants de 6 à 36 mois, fébriles, traités respectivement par paracétamol à 12,5 mg/kg toutes les 6 heures, par ibuprofène à 5 mg/kg toutes les 8 heures, ou par une alternance des deux médicaments toutes les 4 heures.

Les deux premiers jours au domicile, les parents étaient chargés de surveiller la température trois fois par jour et de remplir le NCCPC sur 10 minutes d'observation matin, midi et soir avant les repas. Le troisième jour, une visite médicale était prévue avec un seul et même médecin qui n'avait pas connaissance du traitement donné et un bilan biologique était réalisé pour évaluer les fonctions rénale et hépatique.

Dans les résultats, on note que le score de NCCPC à l'admission était équivalent dans les 3 groupes, entre 18 et 20 sur 81, ce qui témoigne d'un

inconfort modéré, et qu'il a nettement baissé dans les trois groupes, d'avantage et de manière plus marquée chaque jour dans le groupe recevant l'alternance de paracétamol et d'ibuprofène.

Par ailleurs, le troisième groupe a eu besoin de moins de prises, et ce dès le premier jour avec 2,57 prises d'antipyrétiques par 24 heures contre 4,33 prises pour le paracétamol dans le groupe 1 et 2,99 prises d'ibuprofène par 24 heures dans le groupe 2. Les auteurs en concluent que l'association paracétamol et ibuprofène est plus efficace pour améliorer le confort de l'enfant fébrile.

La tolérance clinique a été bonne et les analyses biologiques n'ont pas montré de troubles rénaux ni hépatiques.

Il est difficile de conclure quant à la baisse du nombre de prises d'antipyrétiques par 24 heures. En effet, les critères selon lesquels les parents devaient donner ou ne pas donner le traitement antipyrétique ne sont pas précisés. De même, l'état de gravité initial des enfants n'est pas connu et on ne sait pas comment les enfants ont été répartis dans chacun des groupes. La prescription concomitante d'antibiotique n'a pas été précisée.

On peut imaginer que les enfants du troisième groupe étaient moins malades ou ont guéri plus vite et que leur état ne nécessitait pas la prise d'antipyrétique aussi fréquemment que dans les deux autres groupes.

Même si on ne peut pas tirer de conclusions complètes en raison de ces imprécisions, il semble que l'amélioration du confort de l'enfant recevant soit du paracétamol soit de l'ibuprofène soit correcte et équivalente.

2.3. Quid de l'association paracétamol/ibuprofène ?

Après avoir constaté une efficacité similaire des deux molécules qui ont des mécanismes d'action différents (bien que celui du paracétamol ne soit pas

précisément connu) et des effets secondaires peu fréquents et a priori non cumulatifs, plusieurs études ont proposé d'évaluer un traitement de la fièvre par association du paracétamol et de l'ibuprofène en alternance avec donc une prise de l'un puis de l'autre.

En 2008, une série d'articles a été publiée par l'Université de Bristol suite à l'étude PITCH (Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in Children) [50]. Il s'agit d'un essai randomisé incluant des enfants de 6 mois à 6 ans ayant de la fièvre due à une infection traitée en ambulatoire et recevant un traitement en alternance soit de paracétamol et placebo, soit d'ibuprofène et placebo soit de paracétamol et ibuprofène. Le paracétamol (ou son placebo) était donné toutes les six heures et l'ibuprofène (ou son placebo) toutes les huit heures.

Cinquante deux enfants étaient inclus dans chaque groupe. Les groupes étaient homogénéisés sur de nombreux critères : l'âge et le poids de l'enfant, l'intensité et la durée de la fièvre, la prise d'une antibiothérapie associée, l'étiologie de la fièvre, les antécédents de CCH ou d'asthme, l'inconfort initial coté de « 1 = normal » à « 4=pleurs/agitation », l'activité, l'appétit, le sommeil de l'enfant).

Le traitement n'étant donné que « si nécessaire » (critères mal précisés : fièvre, inconfort?), toutes les doses n'ont pas été administrées lors des premières 24 heures. Ainsi, dans le premier groupe, 65% des enfants ont effectivement reçu quatre doses de paracétamol et 73% ont reçus trois doses de placebo remplaçant l'ibuprofène. Dans le deuxième groupe, 73% ont reçus trois doses d'ibuprofène et 46% des enfants ont reçu quatre doses du placebo remplaçant le paracétamol. Enfin, dans le troisième groupe, 42 % ont reçus quatre doses de paracétamol et 71% trois doses d'ibuprofène. On voit déjà que les groupes n'ont pas eu besoin du même nombre de prises d'antipyrétiques. Les médecins

réalisant l'étude se sont donc posé la question de savoir si selon le traitement antipyrétique donné, on pouvait expliquer le moindre besoin de renouveler les administrations d'antipyrétique. Or en suivant ce raisonnement, on ne tient pas compte de l'évolution naturelle de la « maladie » et de la courbe thermique. A mon avis, les cohortes, de 52 enfants chacune, ne sont pas suffisamment importantes pour ne pas tenir compte de ce paramètre. Ainsi, les auteurs suggèrent que les enfants ayant reçu de l'ibuprofène ou de l'ibuprofène et du paracétamol ont eu besoin de moins de prises de médicaments sur 48 heures que ceux qui ont reçu du paracétamol. Ils en déduisent que le coût de traitement est plus bas dans les groupes ibuprofène et ibuprofène+paracétamol. Comme il n'est pas précisé les critères donnés aux parents pour renouveler ou non les prises, et que l'attribution de l'un ou l'autre des traitements n'a pas de lien avec la rapidité de guérison de l'infection sous-jacente, il est difficile de tirer une conclusion concernant cet aspect de l'étude.

L'étude se proposait par ailleurs d'évaluer le temps passé sans fièvre et l'inconfort. La température des enfants était mesurée toutes les 30 secondes pendant les 24 premières heures par un thermomètre axillaire qui devait rester en place en permanence!

Le temps passé « sans fièvre » durant les 4 premières heures était de 116 minutes avec le paracétamol et de 156 minutes avec l'ibuprofène.

Quand on regarde le graphique de la température axillaire moyenne par groupe, on constate que les températures obtenues avec le paracétamol restent inférieure à 37°C en axillaire (37,5°C corrigée) de la troisième à la vingt-quatrième heure, ce qui correspond à une efficacité a priori suffisante pour un antipyrétique. On peut considérer que le seuil d'apyrexie fixé à pour une température corporelle de 37,7° est probablement trop bas pour être pertinent.

Il est également difficile de tirer des conclusions concernant la courbe

thermique moyenne du groupe paracétamol + ibuprofène car après 4 heures, les enfants n'avaient reçu qu'une dose soit de l'un soit de l'autre, la première molécule donnée ayant été randomisée.

D'après la courbe sur 24 heures en revanche, le temps passé sans fièvre (température corporelle inférieure 37,7°C) était en moyenne de 1217 minutes dans ce groupe contre 940 minutes pour le groupe paracétamol et 1055 minutes avec l'ibuprofène, ce qui est en faveur de l'obtention d'une meilleure efficacité antipyrétique en associant paracétamol et ibuprofène. Mais là encore, on peut regretter que le seuil fixé comme étant la température cible soit trop basse (37,7°C). Le confort, l'activité, l'appétit et le sommeil de l'enfant ont été notés à plusieurs reprises par les parents. Il n'y a pas de nette différence entre les groupes à ce niveau.

Concernant les évènements cliniques intercurrents, ils ont été peu nombreux et non attribués aux médicaments. On peut noter également qu'il y a eu quelques erreurs d'administration avec 7% d'enfants qui ont reçu une cinquième dose quotidienne de paracétamol et 13% qui ont eu une quatrième dose d'ibuprofène, sans que l'on sache si l'erreur a été la conséquence d'une confusion entre les deux médicaments ou de prises trop rapprochées.

Au total, cette étude est peu convaincante dans sa tentative de démonstration d'une meilleure efficacité de l'alternance systématique paracétamol/ibuprofène dans le traitement de la fièvre de l'enfant.

3. Etudes montrant une bonne tolérance globale

Au début de la commercialisation de l'ibuprofène comme antipyrétique chez l'enfant, des études prospectives sur sa sécurité d'utilisation ont été réalisées, incluant des enfants fébriles évalués par leur médecin puis recevant un

traitement soit par ibuprofène soit par paracétamol, traitement antipyrétique de référence à cette période en termes d'efficacité et de sécurité.

3.1. Evaluer l'incidence des effets indésirables et le risque relatif

En 1999, le « Center of Drug Evaluation and Research », sous-unité de la FDA chargée de l'évaluation des médicaments avant l'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis, a publié une revue concernant l'autorisation de mettre l'Advil® en vente libre pour les enfants de moins de 2 ans. Les précédents rapports de cette commission avaient abouti à l'autorisation de la mise en vente libre de l'Advil® en suspension pour les enfants de plus de 2 ans à partir de 1995 (le médicament était disponible sur ordonnance depuis 1989 aux Etats-Unis), puis à la commercialisation d'une solution buvable d'Advil® en gouttes, sur ordonnance pour les enfants de 6 mois à 2 ans, et ce à partir de 1998.

Pour réaliser cette revue, ainsi que les rapports sus-cités, le CDER s'est basé sur deux grandes études :

- le *Children's Analgesic Medicine Project* (CAMP), étude prospective multicentrique réalisée de Mars 1993 à Juillet 1995 comparant des cohortes d'environ 15000 enfants âgés de un mois à 18 ans recevant soit de l'ibuprofène soit du paracétamol et répertorient la survenue d'effets secondaires (syndrome dit « de Reye », anaphylaxie, hémorragie digestive ou perforation, insuffisance rénale aiguë, fasciite nécrosante) ;
- l'autre, le *Boston University Fever Study* (BUFS), étude prospective en double aveugle, qui de Février 1991 à Juin 1993, a suivi des cohortes d'environ 28000 enfants de 6 mois à 12 ans recevant soit de l'ibuprofène à 5 mg/kg soit de l'ibuprofène à 10 mg/kg soit du paracétamol et a répertorié ces mêmes effets secondaires, ce qui donna lieu à une série

d'articles écrits par Lesko et Mitchell.

Le rapport du CDER reprend tout d'abord les résultats de l'étude CAMP. Ceux-ci avaient été présentés en 1999 dans un article publié dans la revue *Inflammopharmacology* par l'équipe d'Ashraf, travaillant pour Whitehall-Robins Healthcare, succursale de Wyeth qui produisait à l'époque l'Advil® [51].

Cette étude a inclus 41810 enfants dont 15863 de 2 à 12 ans, 14281 de 1 mois à 2 ans, et 11666 de 12 à 18 ans. Il s'agit d'enfants tout venant avec de la fièvre consultant leur médecin habituel qui participe à l'étude ou d'enfants à qui était prescrit un traitement antipyrétique préventif après une vaccination. Le paracétamol ou l'ibuprofène était prescrit. L'objectif était de répertorier la survenue d'évènements indésirables et d'évaluer s'ils pouvaient être en lien ou non avec la prise médicamenteuse.

Les auteurs ont cherché à introduire la notion d'impression clinique ressentie par les médecins en classant les enfants soit dans la catégorie « allant bien » soit dans la catégorie « malades ». Même si cela ne fait pas appel à des critères objectifs de gravité, cela aurait pu être pertinent quant à l'évaluation de l'efficacité des antipyrétiques au sein de chacune de ces catégories. Malheureusement, cela a au contraire introduit de nombreux biais.

Tout d'abord, le fait d'avoir voulu inclure des enfants recevant un traitement antipyrétique uniquement parce qu'ils venaient d'être vaccinés est très discutable. Ces enfants étaient nécessairement dans le groupe des enfants allant « bien » et ont reçus du paracétamol. Pour les autres enfants, qui eux consultaient pour une fièvre, la notion d'impression clinique est subjective. Le médecin traitant participant à l'étude devait classer l'enfant comme étant « bien » ou « malade ». Différents médecins participant à l'étude, il y a un biais de sélection et les catégories ne sont donc pas homogènes. Ensuite, le choix du

traitement entre ibuprofène et paracétamol était laissé à l'appréciation du médecin traitant en fonction de ses pratiques habituelles.

Quand on détaille chaque groupe, on constate que les médecins ont plus facilement donné l'ibuprofène aux enfants qu'ils considéraient « malades ». Cela peut s'expliquer pour deux raisons. D'une part, à cette période, seul le paracétamol était en vente libre. Il avait probablement déjà été donné par les parents à la maison et devant l'absence d'amélioration, ceux-ci avaient consulté le médecin qui proposait donc un autre traitement antipyrétique. D'autre part, entre 93 et 95, les études tendaient plutôt à conclure à une meilleure efficacité de l'ibuprofène par rapport au paracétamol, ce qui incitait peut-être les médecins de cette étude à le prescrire en priorité.

On a peu d'informations sur les enfants en dehors de leur âge et de l'impression clinique, on ne sait rien de la prescription concomitante d'une antibiothérapie, on ne connaît pas les doses d'antipyrétiques administrées. Les enfants ont reçu entre 1 dose (pour 7% d'entre eux) et 21 doses (pour 4 % d'entre eux, cela correspondrait à 3 prises d'ibuprofène par jour pendant 7 jours).

Parmi les enfants de moins de 2 ans, il y a eu 4 décès pendant la période de suivi. L'un âgé 3 mois a été traité par paracétamol suite à une vaccination, il a reçu 7 à 10 doses réparties sur la semaine suivante, probablement pour un autre motif, et est décédé d'une mort subite 2 semaines après. Chez une petite fille, on a découvert un médulloblastome grâce à un scanner réalisé devant la persistance de céphalées au décours d'une virose pour laquelle elle était sous paracétamol. Un enfant de 11 mois traité pour une OMA par un antibiotique non précisé et recevant de l'ibuprofène fut hospitalisé après 48 heures pour une méningite à Pneumocoque. Après une amélioration initiale, il rechuta 10 jours après sa sortie de l'hôpital. L'autopsie découvrit une asplénie congénitale, probablement à

l'origine d'un déficit immunitaire. Enfin, une fille de 1 an avec fièvre à 40°C reçut de l'ibuprofène toutes les 6 heures en alternance avec du paracétamol pendant trois jours avant de présenter des crises convulsives et que soit diagnostiquée une méningoencéphalite herpétique, qui provoqua le décès en 48 heures.

Parmi les enfants de moins de 2 ans (en particulier les 7381 ayant reçu une dose ou plus d'ibuprofène), aucun cas de syndrome dit « de Reye » n'a été signalé, aucun cas non plus d'anaphylaxie, d'hémorragie digestive ou d'insuffisance rénale aiguë.

Le détail des évènements intercurrents n'est pas noté dans l'article d'*Inflammopharmacology*, mais est précisé dans le rapport du CDER trouvé sur le site de la FDA. En tout, il y a eu 231 évènements intercurrents lors de la prise d'ibuprofène concernant 129 enfants soit 1,75% de ce groupe (7381 enfants) contre 0,99% du groupe paracétamol. Dix évènements ont été reliés à la prise de l'ibuprofène (vomissements, diarrhée, déshydratation, asthme, bronchiolite, laryngite), 196 n'ont pas été reliés (parmi lesquels 4 sepsis, 2 cellulites, 1 abcès, 2 ostéomyélites, 3 méningites, 19 pneumonies, 1 pyélonéphrite ; 17 OMA et 26 déshydratations), 23 ont été perdus de vue et 2 étaient des surdosages. Dans le groupe paracétamol (6900 enfants), on note un sepsis, une ostéomyélite, une méningite, 9 pneumonies, 4 OMA et 6 déshydratations.

J'ai évalué à 32, soit environ 0,4%, le nombre d'infections graves survenue dans le groupe traité par ibuprofène, et à 12, soit environ 0,17% les infections graves touchant les enfants du groupe paracétamol. Ce décompte des infections bactériennes n'a pas été relevé par l'auteur de l'article ni par le rapporteur du CDER .

Au vu de cette étude, le rapporteur médical du CDER convient des nombreuses erreurs méthodologiques de celle-ci (traitement non randomisé, indications confondues entre fièvre et traitement post-vaccinal, manque

d'informations sur les groupes) mais conclut tout de même à des données rassurantes compte tenu du peu d'effets secondaires apparents et imputables de manière certaine au médicament (réaction allergique, « Reye », hémorragie digestive) sur une cohorte relativement importante de plus de 7000 enfants.

Dans la seconde partie du rapport, le CDER a étudié les résultats de la *Boston University Fever Study*, publiés en deux temps par l'équipe de Lesko.

Le premier article publié en 1995 reprenait les résultats sur l'ensemble des enfants inclus, c'est-à-dire 84192 enfants de moins de 12 ans consultant pour de la fièvre. Cet article avait déjà été analysé par le CDER lors de l'autorisation de vente libre de l'Advil® en suspension pour les enfants de plus de 2 ans [52].

L'objectif de l'étude est d'analyser la survenue d'effets indésirables graves (taux d'hospitalisation, survenue de syndrome de Reye, d'insuffisance rénale aiguë, de réaction anaphylactique grave, d'hémorragies digestives) lors d'un traitement médicamenteux antipyrétique par paracétamol seul (12 mg/kg) ou par ibuprofène seul à 5 mg/kg ou 10 mg/kg. Comme le notent les auteurs en introduction, il était important de faire cette étude avant une utilisation plus large de ce médicament avec la mise en vente libre de l'ibuprofène en solution pédiatrique. Ils soulignent que le traitement de la fièvre n'est pas indispensable et qu'il existe une alternative sûre qui est le paracétamol à posologie habituelle.

Pour cela, les auteurs se proposent d'étudier une cohorte importante car on cherche à mettre en évidence des évènements peu fréquents non mis en évidence par les études d'efficacité (évènements d'incidence comprise entre 1/1000 et 1/10000). Ils cherchent aussi à éviter le biais de sélection d'enfants plus gravement malades (biais d'indication) comme dans l'étude précédente. En effet, à cette période, l'ibuprofène est vendu uniquement sur ordonnance tandis que le paracétamol est en vente libre. Le médecin peut donc être tenté de

prescrire de l'ibuprofène à un enfant qui est déjà traité par paracétamol à la maison pour améliorer son confort et rechercher l'apyrexie. Dans cette étude, le traitement a donc été attribué de manière randomisée et en double aveugle.

Ainsi, **84192** enfants traités en ambulatoire pour de la fièvre ont reçu un traitement antipyrétique soit 12 mg/kg de paracétamol, soit 5 ou 10 mg/kg d'ibuprofène. Il en a résulté 1% d'hospitalisation (795 au total) sans différence significative entre les groupes, pour des motifs infectieux en majorité, mais malheureusement qui n'ont pas été précisés. On sait que 68 enfants ont été hospitalisés pour crise d'asthme, 26 pour vomissements et gastrite, 9 pour une neutropénie surtout dans le groupe ibuprofène, 4 pour érythème polymorphe, 1 pour « perturbation du sérum » et 4 pour douleurs abdominales. Ont été relevés également 4 cas d'hémorragies intestinales (tous ayant reçus l'ibuprofène) mais ce taux n'est pas statistiquement significatif, il n'y a eu aucun cas d'insuffisance rénale ni d'allergie grave.

Suite à un premier rapport du CDER qui regrettait de ne pas avoir plus de détails sur les enfants de moins de 2 ans inclus dans cette étude, l'équipe de Lesko publia les résultats concernant ce sous-groupe d'enfants.

Le deuxième article s'intéresse donc à **27065** enfants de moins de 2 ans, répartis dans les trois groupes soit environ 9000 enfants par groupe [53].

Il s'agit d'enfants fébriles (causes : otites 48%, infections respiratoires hautes 43%, pharyngite 20 %, pneumonie 7%, GEA 3%) vus par un médecin avec attribution en aveugle de l'un des trois traitements antipyrétiques détaillés précédemment. Quarante-vingt seize pour cent des enfants ont pris le traitement, en moyenne 6 à 10 doses au total avec une durée de traitement moyenne de 3 jours. Ils ont ensuite été suivis pendant un mois.

385 enfants ont été hospitalisés, en général pour des problèmes infectieux (là encore, non détaillés...) : 261 avaient reçu de l'ibuprofène, 124 avaient reçus

du paracétamol avec un risque relatif d'hospitalisation similaire. Parmi les enfants traités par ibuprofène, 20 ont été hospitalisés pour crise d'asthme, 21 pour bronchiolites, 7 pour vomissements/gastrite, les autres motifs n'étant pas connus. Il n'y a eu aucun cas de syndrome dit « de Reye », ni d'insuffisance rénale aiguë, ni de réaction anaphylactique grave.

En revanche, on note 3 cas d'hémorragies digestives peu sévères : tous ayant reçu de l'ibuprofène. L'incidence n'est néanmoins pas statistiquement significative car la puissance de l'étude ne permet pas de retenir un événement de prévalence inférieure à 1/10 000.

Une analyse a été faite concernant les enfants de moins de 6 mois. La répartition des motifs de fièvre était similaire à celle des enfants de moins de 2 ans. Deux enfants de moins de 6 mois ont été hospitalisés : un pour une infection virale avait reçu de l'ibuprofène à 5 mg/kg ; l'autre avait une infection respiratoire basse et avait reçu de l'ibuprofène à 10 mg/kg.

L'étude a évalué la fonction rénale des enfants hospitalisés en réalisant un dosage de la créatininémie à l'admission, sans relever d'augmentation significative de la créatininémie moyenne dans le groupe recevant de l'ibuprofène. Malheureusement, le dosage n'a été effectué que chez 112 enfants parmi les 385 enfants hospitalisés. Parmi les 83 enfants ayant reçu de l'ibuprofène, quelle que soit la dose, 5 avaient un taux de créatinine plasmatique supérieur à 62 $\mu\text{mol/l}$ contre 0 parmi les 29 enfants ayant reçu du paracétamol.

L'étude conclut à un « faible » risque d'effets indésirables graves suite à la prise de traitement antipyrétique que ce soit par paracétamol ou par ibuprofène, avec un risque équivalent avec les deux traitements. Les auteurs reconnaissent néanmoins que les taux de créatinine étaient « légèrement » plus élevés dans le groupe ibuprofène que dans le groupe paracétamol, sans retrouver de corrélation avec la dose d'ibuprofène administrée.

Les auteurs discutent quelques limites à cette étude. D'abord, elle ne s'intéresse qu'à la survenue d'effets indésirables graves (nécessitant l'hospitalisation) et ne recense pas des effets indésirables mineurs comme certains troubles digestifs (douleur abdominale, nausées). Ensuite, la durée des traitements était assez courte, trois jours en moyenne donc l'étude ne préjuge pas d'effets secondaires survenant pour des durées plus longues de traitement. Les associations de molécules n'ont pas non plus été étudiées. Par ailleurs, les enfants ayant des antécédents d'allergie ou de maladie générale contre-indiquant les AINS n'ont pas été inclus.

Enfin, les auteurs reconnaissent que bien qu'ayant regroupé les cohortes les plus importantes jamais constituées pour une étude sur le sujet, les effectifs d'enfants de moins de 6 mois restent relativement faibles pour détecter des effets indésirables graves dans cette catégorie d'âge, même si les résultats sont globalement rassurants.

Le CDER s'est montré satisfait des informations complémentaires apportées par l'article de Lesko concernant les enfants de moins de 2 ans par rapport à la sécurité du produit (en particulier, pas d'augmentation du risque d'hospitalisation par rapport au paracétamol). Il a en conséquence autorisé la vente libre de l'Advil® en solution buvable pour les enfants de 6 mois à 2 ans aux Etats-Unis.

Il faut noter que dans le rapport du CDER téléchargeable librement sur le site de la FDA, il manque 16 pages qui ont été officiellement supprimées avec cette mention : « 16 pages have been removed because it contains trade secret and/or confidential information that is not discloable. » sans plus de précisions. Ces pages contenaient a priori l'appendice 3 correspondant aux transparents de la présentation du Dr Lesko faite devant la commission.

4. Cas rapportés et études cas-témoins remettant en cause l'innocuité de l'ibuprofène

Suite aux études dites « de sécurité » réalisées sur des cohortes de 20000 à 80000 enfants, le risque toxique de l'ibuprofène a été considéré comme faible et la commercialisation du produit, avec puis sans ordonnance, s'est généralisée dans la plupart des pays du monde. Sur ces dernières années, l'ibuprofène a été administré à plusieurs centaines de millions d'enfants pour le traitement de la fièvre et des cas d'effets secondaires ont été rapportés.

Si dans le cas des hémorragies digestives ou des insuffisances rénales en contexte d'hypovolémie, l'implication de l'ibuprofène ne fait pas de doute, elle est plus difficile à prouver dans la survenue et surtout l'aggravation d'infections bactériennes sévères.

C'est dans cette phase post-commercialisation qu'on voit l'importance de la pharmacovigilance et des enquêtes de recherche de l'imputabilité du médicament dans la survenue d'une maladie ou d'un symptôme. En pédiatrie, les cas d'effets indésirables dans lesquels le rôle de l'ibuprofène est suspecté ne sont sans doute pas suffisamment publiés ou déclarés.

4.1. Sur le plan immuno-allergique

Il faut noter que dans la plupart des études pédiatriques évaluant l'ibuprofène, les enfants connus allergiques sont exclus.

Les réactions cutanées bénignes à type d'urticaire ou d'érythème morbilliforme sont les manifestations anaphylactiques les plus fréquentes. Le choc anaphylactique, l'œdème de Quincke ou les manifestations respiratoires semblent plus rares avec l'ibuprofène chez l'enfant qu'avec d'autres AINS chez l'adulte. Les symptômes surviennent quelle que soit la dose, le plus souvent lors

de la deuxième prise médicamenteuse. Lors d'une hypersensibilité immédiate, les manifestations surviennent dans les minutes suivant la prise médicamenteuse et le lien de causalité est facile à évoquer.

Comme vu précédemment, les toxidermies graves à type de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell sont rares chez l'enfant avec l'ibuprofène mais des cas ont été rapportés avec parfois des décès. Un facteur génétique prédisposant entre sans doute en compte.

La survenue d'une insuffisance rénale par néphrite interstitielle immuno-allergique secondaire à la prise d'ibuprofène chez l'enfant n'a pas, à ma connaissance, été publiée, contrairement à ce qui est reporté chez l'adulte. Il faut dire que dans les cas d'insuffisance rénale chez l'enfant, la ponction-biopsie rénale n'est pas souvent réalisée en raison du rétablissement rapide de la fonction rénale à l'arrêt des AINS et après réhydratation. L'insuffisance rénale survient le plus souvent dans un contexte d'hypovolémie qui fait évoquer un mécanisme vasculaire à l'origine de l'insuffisance rénale.

4.2. Sur le plan digestif

Comme on l'a vu précédemment dans l'étude de Lesko, trois enfants ayant reçus de l'ibuprofène avaient été hospitalisés pour hémorragie digestive peu sévère sans que cette incidence soit considérée comme statistiquement significative.

Plusieurs cas sont retrouvés dans la littérature. Par exemple, le Bulletin de Pharmacovigilance de Bourgogne de Novembre 2007 reporte le cas d'un enfant de 7 ans traité en automédication par sa mère avec de l'ibuprofène pour des céphalées fébriles. Au troisième jour de traitement, après cinq prises d'ibuprofène 100 mg, il présente deux épisodes d'hématémèse sans douleur abdominale. La fibroscopie gastrique montrera une importante gastrite avec

saignement actif. L'évolution sera favorable sous traitement anti-acide.

4.3. Sur le plan infectieux

Ibuprofène et fasciites nécrosantes à Streptocoque A

Ces dernières années, une attention toute particulière est portée au rôle supposé favorisant de l'ibuprofène dans la survenue de surinfections à Streptocoque β hémolytique du groupe A au cours de la varicelle de l'enfant et dans l'évolution vers une fasciite nécrosante.

Lors de sa thèse de doctorat en Pharmacie au CHU de Toulouse, C. Souyri a réalisé un recueil de données à partir de la Banque Nationale de Pharmacovigilance [54]. Sur la période 2000 à 2004, elle a répertorié 38 cas déclarés de fasciites nécrosantes. Douze sont survenus chez des enfants de moins de 2 ans, seize chez des enfants de 2 à 15 ans et dix chez des adultes, avec un âge médian de 4 ans. Vingt-quatre de ces cas compliquaient une varicelle. En appliquant la méthode d'une étude cas-témoin, ont été tirés au sort des témoins appariés dans la Banque de données qui ne présentaient pas de symptômes cutanés. La fréquence d'exposition aux AINS parmi les 38 cas présentant une fasciite nécrosante était significativement plus élevée que dans la population témoin avec un odds ratio de 61,42 [IC=22-160].

Dans une étude publiée en 2008, Dr Mikaeloff du CHU de Bicêtre a réalisé une étude cas-témoin « nichée » c'est-à-dire qu'en partant d'une cohorte constituée avant la question posée (ici, enfants atteints de la varicelle), on sélectionne une « niche » (ici, patients ayant pris des AINS) et on la compare aux témoins du reste de la cohorte qui ont des caractéristiques similaires, ce qui limite les biais [55]. Pour cela, il s'est servi d'un registre de recueil de données des médecins généralistes au Royaume-Uni, le General Practice Research Database. Trois millions de patients potentiels par l'intermédiaire de 400

praticiens participants étaient concernés entre 1994 et 2005. Il a ainsi étudié une cohorte de 140111 cas de varicelle (âge moyen des enfants : 10,7 ans). Étaient notés dans le logiciel : le diagnostic, la survenue d'une complication dans les deux mois suivants et les médicaments (ibuprofène, paracétamol, etc...) prescrits 3 à 30 jours avant la déclaration de la complication. Il y a eu 386 cas de complications (infections invasives à Streptocoque du groupe A) dont 70,2 % de cellulites, 27,7% d'abcès et 1,8% (7 cas) de fasciites nécrosantes. L'exposition à la prise d'AINS a ensuite été calculée (c'était de l'ibuprofène dans 85% des cas). Celle-ci a été comparée à celle du groupe témoin établi dans la cohorte initiale et homogénéisé sur différents critères. Le risque de survenue d'une complication (surinfection bactérienne grave) était 4,9 fois plus élevé (95% IC = [2,1-11,4]) en cas de prise d'AINS. Le reproche fait à cette étude est de ne pas tenir compte de l'automédication puisqu'on ne recueille que les données de prescription informatisée du médecin mais ce biais est minime selon l'auteur qui considère que la varicelle amène dans la majorité des cas à consulter en raison de la fièvre éventuelle, et du prurit.

Ibuprofène et infections ORL

Dans ses recommandations d'Octobre 2005 sur « Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant », l'AFSSAPS note que « ni les anti-inflammatoires non stéroïdiens à dose anti-inflammatoire, ni les corticoïdes par voie générale ne sont recommandés, en l'absence de données permettant d'établir leur intérêt dans le traitement des angines alors que leurs risques sont notables. ».

En octobre 2008, la Société Française d'ORL et de Chirurgie de la Face et du Cou a publié un texte de recommandations en pratique clinique sur les

complications des pharyngites chez l'adulte et l'enfant. En l'absence d'étude sur le rôle favorisant des AINS dans la survenue de complications à type d'abcès amygdalien ou de cellulite de la face dans les infections ORL, il est noté que « la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens pourrait être à risque de complications cervicales infectieuses des pharyngites (avis d'experts) ».

Ibuprofène et pneumopathies compliquées à pneumocoque

Le service de Pédiatrie d'un hôpital de l'Utah a étudié les cas de pneumonies compliquées d'abcès pulmonaire dues au Pneumocoque, survenues dans leur service avant la généralisation en 2000 de la vaccination contre sept sérotypes de Pneumocoque [56]. L'incidence d'abcès pulmonaire est passée de 1 cas pour 100 000 à 5 cas pour 100 000 entre 1993 à 1999, et d'après un article plus récent de la même équipe, de 8,5 cas pour 100 000 en 2001 à 12,5 cas pour 100 000 en 2007. Les facteurs de risque retrouvés de développer un abcès pulmonaire plutôt qu'une pneumonie sont : un âge supérieur à 3 ans, une fièvre de plus de 7 jours, une varicelle associée, une antibiothérapie ou un traitement par ibuprofène avant l'hospitalisation.

La moitié des cas d'abcès pulmonaire sont dues au sérotype 1 du Pneumocoque. Le nouveau vaccin antipneumococcique à 13 valences utilisé depuis 2010 pour la vaccination des enfants de moins de 2 ans inclut ce sérotype. Comme noté par l'auteur, il sera intéressant de surveiller l'évolution de l'incidence de cette pathologie après l'introduction du vaccin.

La prise d'ibuprofène peut favoriser l'évolution de la pneumonie vers un abcès pulmonaire, notamment en masquant la symptomatologie et en retardant la prise en charge diagnostique et thérapeutique ainsi qu'en diminuant les défenses naturelles de l'organisme. Il est probable également que l'augmentation

de la survenue d'abcès pulmonaire soit due à des changements d'environnement microbiologique, avec la présence plus fréquente de sérotypes ayant la propriété de donner ce type d'infections.

4.4. Sur le plan rénal

Comme vu précédemment, lors de la prise d'AINS, une insuffisance rénale peut survenir soit par néphrite interstitielle immuno-allergique (rare chez l'enfant), soit par atteinte vasculaire dans un contexte d'hypovolémie.

On peut prendre comme exemple le cas rapporté d'un enfant de 18 mois présentant une fièvre prolongée due au VRS. L'enfant avait une bronchiolite qui entraînait une baisse de ses apports hydriques et une déshydratation [57]. Il reçut initialement un traitement antipyrétique par paracétamol puis de l'ibuprofène. Les parents amènent l'enfant aux urgences pour altération de l'état général. Le bilan montre une insuffisance rénale aiguë qui nécessitera une dialyse péritonéale pendant 6 jours. Une PBR est réalisée après 4 jours et ne montre pas d'atteinte interstitielle. L'IRA s'explique donc par un bas débit favorisé par la prise d'AINS dans un contexte de déshydratation. La déshydratation stimule habituellement la synthèse de prostaglandines pour maintenir le débit de filtration glomérulaire, cette synthèse est bloquée par l'AINS, le taux de prostaglandines diminue ce qui déclenche une vasoconstriction de l'artère efférente glomérulaire et une baisse du débit de filtration glomérulaire avec donc une insuffisance rénale.

Les suites de cette IRA ont été simples. Un an après, le débit de filtration glomérulaire était normalisé à 75ml/mn/1,73m². La scintigraphie rénale au DMSA était normale avec donc absence de séquelle fonctionnelle. Par contre, l'échographie rénale montrait un foyer de nécrose corticale séquellaire. L'enfant n'a pas présenté d'HTA au décours.

Lors des Journées Parisiennes de Pédiatrie de 2003, Dr Ulinski du service de Néphrologie Pédiatrique de l'Hôpital Trousseau à Paris a reporté sept cas d'insuffisance rénale aiguë chez des enfants de 4 à 15 ans traités par ibuprofène ou kétoprofène à dose habituelle pour de la fièvre [58]. En moyenne, les enfants avaient reçu 3 jours de traitement. Pour 4 de ces enfants, on retrouvait un contexte de déshydratation secondaire à une gastro-entérite. La diurèse était conservée pour 6 d'entre eux. La septième a dû être hémodialysée (1 séance avant reprise de la diurèse). Le taux maximum de créatinine plasmatique était en moyenne de 323 $\mu\text{mol/l}$. Aucun enfant n'a présenté d'HTA. L'IRA a régressé en 3 à 8 jours chez tous les enfants avec l'arrêt des AINS et la réhydratation.

5. Etudes sur le rôle de l'ibuprofène dans la survenue d'infections bactériennes sévères

Comment mettre en évidence un rôle favorisant des AINS et en particulier de l'ibuprofène, utilisé comme antipyrétique en pédiatrie, dans la survenue des infections bactériennes sévères (septicémie, méningite, pneumonie), évènements peu fréquents parmi les maladies fébriles de l'enfant?

C'est la question à laquelle, entre autres, les services de Pédiatrie générale et de Pharmacovigilance de l'Hôpital Saint-Vincent de Paul cherchent à répondre depuis plusieurs années.

Au décours d'une vaste étude de pharmacovigilance concernant plusieurs classes médicamenteuses « à risque » réalisée chez les enfants hospitalisés en Pédiatrie entre Novembre 2002 et Novembre 2005 et qui présentaient des symptômes concordants avec une réaction indésirable liée à la prise du médicament, Dr Leroy et ses collègues ont pu analyser plus précisément l'importance de la relation entre la prise d'AINS pour traiter la fièvre chez l'enfant

et la survenue d'une infection bactérienne sévère (IBS) [59]. L'objectif de cette étude était d'évaluer la prévalence des hospitalisations pour infections bactériennes sévères touchant des enfants ayant reçu des AINS dans les quinze jours précédents.

De Novembre 2002 à Novembre 2005, tous les enfants hospitalisés dans le service de Pédiatrie de St-Vincent de Paul et qui présentaient une symptomatologie concordante avec une réaction indésirable dû à un médicament qu'ils avaient reçus étaient inclus dans l'étude. Dans le bras de l'étude qui nous intéresse ici, les dossiers des enfants ayant présenté une infection bactérienne sévère alors qu'ils avaient reçu un traitement par AINS dans les 15 jours précédents ont été retenus.

Les tableaux cliniques retenus étaient des infections déjà reliées aux AINS dans de précédentes études (infections invasives à Streptocoque A, pleuropneumopathies) et des infections dont le lien avec les AINS est suspecté (abcès pharyngés, ostéomyélites et arthrites).

Sur 5182 enfants hospitalisés en 3 ans, 32 enfants l'ont été pour IBS alors qu'ils avaient reçu un traitement par AINS dans les 15 jours précédents les premiers signes de l'infection conduisant à l'hospitalisation. Seize enfants avaient une infection cutanée profonde (une cellulite pour 14 d'entre eux, un abcès des tissus mous pour les deux autres), parmi celles-ci 5 étaient survenues au décours d'une varicelle. Cinq enfants avaient un abcès pharyngé et trois autres un adénophlegmon. Pour la moitié de ces 24 cas, la bactérie responsable a été identifiée : c'était une infection à Staphylocoque doré pour six cas et à Streptocoque du groupe A pour les six autres. Il y a eu également huit cas d'abcès pulmonaires ou de pneumonie nécrosante pour lesquels ont été identifiées cinq infections à Pneumocoque et une à Hæmophilus Influenzæ. Pour quatorze enfants, la bactérie responsable de l'infection n'a pas été retrouvée.

L'AINS reçu était l'ibuprofène en sirop pour 31 des 32 enfants (l'un d'eux a reçu de l'Aspirine en plus, un autre recevait en plus des suppositoires de morniflumate (Nifluril®)). Le dernier était traité par du morniflumate (Nifluril®) seul. Le traitement avait été donné pour une fièvre isolée dans 10 cas. Dans les autres cas, la fièvre était associée à une varicelle (4 enfants), à une infection ORL (9 enfants), à une boiterie (2 enfants), à un torticolis (1 enfant), à une inflammation de la face (1 enfant) ou à des adénopathies douloureuses (2 enfants). Enfin, un enfant était traité alors qu'il présentait une pneumonie clinique confirmée par la radiographie du thorax et deux autres avaient des douleurs dentaires. La durée moyenne de traitement par AINS était de 5 jours (de 1 à 11 jours) et le délai moyen entre le début du traitement par AINS et les premiers signes d'infection était de 3,9 jours (de 1 à 10 jours). Pendant la période d'exposition, six enfants recevaient également un traitement par bétaméthasone, dix étaient également traités par paracétamol et onze avaient reçu une antibiothérapie orale (non précisée).

Les auteurs ont évalué le lien de causalité entre le traitement AINS et la survenue de l'infection en utilisant pour chaque cas le score de Naranjo (cf. annexe). Il s'agit d'un algorithme utilisé depuis les années 80 pour évaluer la causalité d'une réaction indésirable à une prise médicamenteuse. Pour un score supérieur à 9, la causalité est certaine ; entre 5 et 8, elle est probable ; entre 1 et 4, elle est possible et pour un score de 0, un lien de causalité ne peut pas être envisagé. Ce score est particulièrement adapté à l'évaluation d'une réaction allergique. Ici, le score moyen est évalué à 2,5 ce qui correspond à une causalité possible de la prise d'AINS dans la survenue d'une IBS.

Concernant la prise en charge hospitalière, les enfants ont été traités par antibiothérapie intraveineuse en moyenne huit jours, avant relais par voie orale pour un total de 15 jours en moyenne. Chez sept enfants, un traitement

chirurgical a été nécessaire (drainage d'abcès pharyngé, d'abcès pulmonaire, d'abcès cutané). La moyenne de durée d'hospitalisation a été de 7 jours (de 2 à 25 jours).

Au total, sur cette période de surveillance, les infections bactériennes sévères avec exposition aux AINS dans les 15 jours précédents ont représenté 0,6 % des hospitalisations en pédiatrie générale (95% CI = 0,4-0,9). Cette prévalence, loin d'être négligeable, montre la nécessité d'approfondir le sujet par de grandes études prospectives multicentriques concernant le rôle des AINS dans la survenue d'infections bactériennes graves.

IV) Discussion

Nous venons de présenter plusieurs études qui ont évalué sous différents aspects l'utilisation de l'ibuprofène en pédiatrie. Je vais donc reprendre ces aspects point par point pour tenter de répondre à la question posée concernant l'utilisation des AINS dans la fièvre de l'enfant.

1. Données pharmacologiques

1.1. Evaluer la posologie optimale

Nous avons vu que que quelle que soit la dose, l'ibuprofène fait baisser la température. En revanche, l'importance de la réduction de la température et la durée de la baisse de température sont proportionnelles à la posologie (de 0,625 à 10 mg/kg) [40].

L'efficacité de l'ibuprofène sur le critère « baisse de la fièvre » ne fait pas de doute. Mais est-ce là l'objectif principal du traitement de la fièvre chez l'enfant? Il serait intéressant d'évaluer plus précisément l'efficacité des différentes posologies dans l'amélioration du confort de l'enfant. Pour cela, il faudrait choisir des grandes cohortes d'enfants fébriles ayant une évaluation clinique initiale proche (le confort serait mesuré par une échelle de douleur telle que EVENDOL ou NCCPC). Dans l'étude présentée ici, le score proposé est assez subjectif, imprécis et difficilement reproductible. En utilisant une échelle de douleur, on évaluerait mieux l'amélioration de confort ainsi que la durée de l'effet pour des enfants recevant de 5 à 10 mg/kg par prise, pour savoir si la différence d'amélioration de confort est significative lorsqu'on augmente la dose, même si le critère de confort peut être diversement apprécié en fonction de l'enfant, de l'infection et de la personne chargée d'évaluer le score.

Si en terme d'efficacité, la posologie de 7,5 mg/kg voire celle de 5 mg/kg, est suffisante, il semble préférable de donner la dose minimale efficace et le moins souvent possible si l'effet est suffisamment durable, ce d'autant que certains effets secondaires, tels que les troubles gastriques semblent dose-dépendants, du moins chez l'adulte.

2. Etudes montrant « l'efficacité » de l'ibuprofène

2.1. Efficacité antalgique

Le paracétamol et l'ibuprofène sont considérés comme des antalgiques de palier 1. De part son activité anti-inflammatoire, l'ibuprofène peut avoir une efficacité supérieure au paracétamol dans certains types de douleurs. En dehors de tout contexte infectieux, il peut être très utile dans la prise en charge de la douleur chez l'enfant, en particulier dans les migraines et en traumatologie.

Par ailleurs, nous avons d'autres molécules à disposition à visée antalgique qui peuvent être utilisées en contexte fébrile mais qui ne sont pas antipyrétiques, comme par exemple, la codéine et le tramadol en solution pédiatrique pour des douleurs modérées à fortes type OMA, le phloroglucinol comme antispasmodique dans les troubles digestifs.

2.2. Efficacité antipyrétique de l'ibuprofène

Critère de réduction de fièvre

Plusieurs études cherchent à montrer que l'ibuprofène fait baisser d'avantage la fièvre en valeur absolue, et plus longtemps que le paracétamol. On constate néanmoins un problème dans le choix des posologies choisies. Qu'en est-il des équivalences de doses entre l'ibuprofène et la paracétamol? D'après les recommandations officielles, les posologies préconisées pour chacun des

traitements sont de 15 mg/kg toutes les 6 heures pour le paracétamol, soit 60 mg/kg/24 heures, et de 7,5 mg/kg toutes les 8 heures pour l'ibuprofène soit 22,5 mg/kg/24 heures. Il s'agit là des posologies optimales pour chacun des traitements, c'est-à-dire permettant une efficacité suffisante avec la meilleure tolérance possible.

Or, très peu d'études comparant les deux molécules utilisent ces doses. Ainsi, les études de Walson [46] et celles du CHU de Tours [47] ont évalué le paracétamol en donnant 10 mg/kg par prise, dose à laquelle il est moins efficace qu'à 15 mg/kg tant en intensité qu'en durée d'effet antipyrétique.

En regardant les résultats de ces études, on constate que les résultats ne sont pas les mêmes selon les critères évalués et les posologies choisies, certaines étant en faveur d'une meilleure efficacité de l'ibuprofène, d'autres montrant une efficacité équivalente au paracétamol.

Critère d'amélioration de confort de l'enfant fébrile

Voyons à présent les études qui se basent sur des scores pour évaluer l'amélioration du confort de l'enfant selon le traitement.

L'étude précédemment mentionnée de J. McIntyre & al publiée en 1996 [48] cherchait à coter l'irritabilité de « 0 = très irritable » à « 2 = pas du tout irritable », « l'évolution clinique » notée avant chaque dose de « 0 = va beaucoup moins bien » à « 4 = va beaucoup mieux », une note globale d'« efficacité du médicament » donnée à la fin des 3 jours de traitement ou à la fin de l'épisode fébrile allant de « 0 = inefficace » à « 3 = très efficace ».

On notera que les enfants inclus avaient de 2 mois à 12 ans. L'évaluation de l'irritabilité et l'état clinique est difficilement comparable pour des enfants d'âges si différents. L'évaluation s'est faite pendant l'hospitalisation mais on ne sait pas qui l'a réalisée et si elle a été faite par un seul et même examinateur.

Bien que la méthodologie de cette étude soit douteuse (doses calculées en fonction de l'âge et non du poids donc moins précises ; effectif final recevant un nombre suffisant de doses trop faible : 14 et 13 enfants respectivement), elle me paraît intéressante dans la présentation des critères d'évaluation et significative de la difficulté à appréhender l'amélioration du confort de l'enfant qui est le critère qui me semble le plus pertinent pour évaluer l'efficacité d'un antipyrétique.

Pour préciser cette évaluation, il serait utile d'établir une échelle « universelle » pour quantifier le confort d'un enfant dans un contexte fébrile, à l'image des échelles de douleurs utilisées chez l'enfant (EVA pour les plus grands, EVENDOL pour les plus petits – cf. annexes), et ainsi comparer l'efficacité des différents « antipyrétiques » en terme d'amélioration de confort c'est-à-dire d'amélioration de ces scores.

C'est ce qu'a cherché à faire l'équipe de Tel-Aviv [49] qui a réalisé l'étude utilisant le score d'évaluation de la douleur du NCCPC (Non Communicating Children's Pain Checklist). L'évaluation du confort de l'enfant est très importante dans le choix d'administrer ou non un antipyrétique, et doit être privilégiée par rapport à l'importance chiffrée de la fièvre car il n'y a pas nécessairement de corrélation entre l'importance de la fièvre et l'inconfort de l'enfant.

L'inconfort de l'enfant peut être variable en fonction de différents paramètres : l'enfant lui-même, l'infection, la douleur associée, la fatigue, la perte d'appétit ou l'impossibilité de s'alimenter entre autres. Son évaluation faite en général à domicile par les parents, forcément subjective, peut, elle aussi, être très variable, en particulier en fonction du niveau d'inquiétude des parents, justifié ou non.

Il serait intéressant que des études évaluent des seuils d'intervention par rapport au confort de l'enfant à partir d'un score inspiré des échelles de douleur

telles que EVA, EVENDOL ou NCCPC et adapté à la prise en charge de la fièvre.

Quand l'enfant va bien (joue, mange, dort à peu près comme d'habitude) ou quand la fièvre est peu intense et/ou baisse facilement, les parents privilégient souvent le paracétamol et ne dépassent pas les posologies. La consultation médicale n'est d'ailleurs pas toujours nécessaire. En revanche, en consultation, quand l'enfant paraît abattu, quand l'état général est altéré, qu'une infection bactérienne soit détectée et traitée ou pas, ces seuils pourraient aider à intervenir pour savoir s'il est nécessaire de donner, de manière systématique ou non, les 4 doses quotidiennes de paracétamol à 15 mg/kg, et si l'on doit proposer ponctuellement un traitement par ibuprofène ou acide acétylsalicylique en « interdose », voir un antalgique de palier 2 si l'inconfort provient davantage de la douleur que de la fièvre (OMA, par exemple).

2.3. Quid de l'association paracétamol/ibuprofène ?

Devant la bonne efficacité de ces deux molécules, des médecins ont proposé de les associer. Cette démarche a été motivée d'une part par la recherche d'une amélioration de la prise en charge de l'enfant fébrile (plus de temps passé avec une température normale ou subnormale, meilleur confort, moins d'oscillations de ces deux paramètres) ; d'autre part, par la crainte que chez un enfant très inconfortable, la prescription d'un seul traitement, le paracétamol, incite les parents, inquiets de l'état de leur enfant, à donner des doses supplémentaires pouvant occasionner un surdosage toxique.

Ainsi, l'étude PITCH [50] s'est proposée de comparer le traitement par paracétamol seul, par ibuprofène seul et par l'association des deux molécules. En termes de confort et de tolérance, la prise en charge a été satisfaisante dans les trois groupes. L'étude a voulu montrer que l'association des deux médicaments

était plus efficace car il faisait passer à l'enfant plus de temps en apyrexie (en fixant pour cela un objectif de température centrale inférieure à 37,7°C), mais ce seuil est probablement trop bas et lorsqu'on regarde l'effet du paracétamol, il semble déjà suffisant en permettant une baisse de la température en-dessous de 38°C de manière rapide et prolongée. Par ailleurs, les enfants recevant les deux molécules ont eu besoin de moins de doses sans doute parce que leur infection et leur fièvre ont été moins importantes ou plus rapidement résolues, indépendamment du traitement antipyrétique attribué.

On voit que les études comparant les différentes molécules antipyrétiques sont difficiles à réaliser car on ne peut pas homogénéiser les groupes sur le temps que va durer l'infection ni le temps que va durer la fièvre. Par ailleurs, l'inconfort de l'enfant dans le temps n'est pas lié seulement à la prise médicamenteuse, mais dépend également de l'évolution de l'infection qui peut s'améliorer très rapidement ou au contraire s'aggraver quel que soit l'antipyrétique donné.

Les auteurs suggèrent que la bithérapie permettrait d'éviter des prises répétées et excessives de paracétamol pouvant être à l'origine d'un surdosage dangereux mais le fait de proposer une deuxième molécule peut entraîner de la part des parents d'autres erreurs inhérentes à la polymédication et à la confusion qu'il peut y avoir entre les deux flacons.

L'important pour tenter de limiter le risque d'erreurs est donc de toujours expliquer aux parents le traitement que l'on prescrit, pourquoi on le prescrit et ce que l'on traite. On peut facilement proposer une monothérapie, voire une abstention, pour un enfant en bon état clinique avec des parents peu inquiets tandis qu'une bithérapie pourrait être discutée au cas par cas si on estime que malgré les explications, le paracétamol risque d'être donné en excès, en proposant la prise non systématique et sur une courte durée d'un deuxième

antipyrétique (ibuprofène ou aspirine).

3. Etudes montrant une bonne tolérance globale

On a vu que les études d'efficacité précédemment citées mentionnaient la survenue éventuelle d'effets indésirables de l'ibuprofène. Ces études ne sont pas pertinentes pour montrer l'innocuité d'un médicament car les effectifs sont trop faibles. De plus, il existe un biais de déclaration car la survenue d'effets secondaires n'est pas recherchée de manière systématique et le suivi étant trop court, elles ne montreraient que des effets indésirables immédiats.

Dans les années 90, deux études dites « de sécurité » (équivalentes à un essai de phase III mais faites après la mise sur le marché) ont été réalisées sur de larges cohortes. Ces études étaient nécessaires avant la mise en vente libre de ce médicament pour les enfants à partir de 6 mois et l'utilisation à grande échelle de ce traitement.

Ces études ont répertorié les évènements intercurrents survenant sous ibuprofène en les comparant à ceux survenant sous paracétamol, le traitement antipyrétique de référence en terme de sécurité d'utilisation.

3.1. Evaluer l'incidence des effets indésirables et le risque relatif

Dans l'étude CAMP [51], les enfants étaient inclus par leur médecin traitant, celui-ci participant à l'étude. C'est lui qui choisissait le traitement donné à l'enfant (ibuprofène ou paracétamol) en fonction de ses habitudes de prescriptions. Dans cette étude, les enfants recevaient le traitement mais n'avaient pas tous de la fièvre ou une infection car certains enfants recevaient un traitement antipyrétique systématique dans les suites d'une vaccination. La survenue d'évènements indésirables a été notée et a montré une bonne

tolérance pour les deux traitements (pas d'effets secondaires graves selon les critères fixés par l'étude liés à l'une ou l'autre des deux molécules).

Il est néanmoins important de relever que le décompte des infections bactériennes n'a pas été noté dans l'article. A partir des chiffres retrouvés dans le rapport du CDER, on constate que 0,4% des enfants traités par ibuprofène ont présenté une infection bactérienne sévère contre 0,17% dans le groupe paracétamol. Bien sûr, on ne peut tirer aucune conclusion quant à la survenue plus importante de ces infections dans le groupe ibuprofène par rapport au groupe paracétamol. En effet, comme cela a déjà été noté, une plus grande proportion d'enfants du groupe paracétamol donnait une bonne impression clinique au départ (62% contre 19% dans le groupe ibuprofène), et un certain nombre d'entre eux était d'ailleurs simplement traité préventivement contre les effets secondaires d'une vaccination. Il paraît donc logique que ces enfants aient présentés moins d'infections bactériennes sévères.

Cette différence me semble néanmoins importante à souligner dans l'évaluation de l'ibuprofène comme facteur de risque d'infections bactériennes sévères. Il aurait été intéressant que l'auteur reprenne ces infections bactériennes sévères au cas par cas pour savoir si la prise d'ibuprofène avait modifié la prise en charge de l'infection. Il aurait également été souhaitable que les groupes soient homogénéisées quant à l'aspect clinique initial des enfants, même si ce critère présenté tel quel est nécessairement subjectif et mériterait d'être précisé. Je pense qu'il aurait été préférable de ne pas inclure les enfants traités à la suite d'un vaccin.

Le traitement aurait pu être attribué par randomisation entre ibuprofène et paracétamol aux enfants considérés comme « malade » pour avoir deux groupes d'importance équivalente. Il faudrait préciser pour chacun le diagnostic évoqué, les traitements associés (antibiothérapie), la durée des symptômes, les délais

avant consultation et avant traitement, les éventuels examens complémentaires entrepris. On pourrait alors comparer l'incidence d'infections bactériennes sévères dans l'un et l'autre groupe, le risque relatif de survenue de ces infections avec chacun des traitements et tenter de conclure quant au rôle de l'ibuprofène dans ces infections.

Dans la *Boston University Fever Study* [52][53], les auteurs ont choisi d'éviter ce biais d'indication (administration d'ibuprofène aux enfants ayant potentiellement une maladie plus grave) en attribuant aléatoirement un traitement ou l'autre aux enfants inclus dans l'étude. Néanmoins, un autre biais est intervenu car les praticiens participant à l'étude devaient inclure un nombre donné d'enfants parmi ceux qui les avaient consultés pendant la durée de l'étude et pour cela, devaient simplement respecter les critères d'inclusion ; donc on ne sait pas si les enfants suspects d'infections bactériennes graves ont été inclus. Je pense que dans ce contexte, on a tendance à proposer les dossiers d'enfants « qui ne posent pas problème » plutôt que ceux d'enfants qui paraissent « infectés » ou ceux qu'on met sous antibiotique de façon empirique. D'ailleurs, il n'est pas précisé s'il y a prescription d'antibiotique concomitante.

L'étude a néanmoins réussi à constituer des cohortes assez larges pour recenser la survenue d'effets secondaires peu fréquents (de 1/1000 à 1/10 000).

Concernant la survenue d'effets secondaires gastro-intestinaux, particulièrement surveillés car déjà décrits dans la littérature et en rapport avec les mécanismes d'action, on note la survenue de 3 cas d'hémorragies digestives peu sévères, tous ayant reçu de l'ibuprofène, sans que ces événements soient significativement plus à risque de survenue avec l'ibuprofène qu'avec le paracétamol.

Un pour cent des enfants de l'étude ont été hospitalisés avec la même incidence quel que soit le traitement prescrit. Malheureusement, seulement 10 %

des motifs d'hospitalisation sont détaillés. En particulier, nous pouvons regretter que l'étude ne recense pas la survenue d'infection bactérienne grave (méningite, pleuropneumopathie, abcès pharyngé, fasciite nécrosante, etc...) parmi les enfants hospitalisés. On sait que deux enfants de moins de 6 mois ont été hospitalisés, l'un avait reçu de l'ibuprofène à 5 mg/kg, pour une infection virale, et l'autre avait reçu de l'ibuprofène à 10 mg/kg, pour une infection respiratoire basse. Un cas de méningite bactérienne est survenue sous ibuprofène 5 mg/kg, sans qu'on ait de détails supplémentaires sur le dossier.

Les données concernant le rôle de l'ibuprofène dans la survenue des infections bactériennes sévères apportées par ces deux études qui ont permis l'autorisation de mise sur le marché sont donc incomplètes et ne permettent pas de conclure sur cet aspect de la tolérance de l'ibuprofène. Il est d'ailleurs surprenant et dommageable que dans le rapport du CDER, seize pages correspondantes à des transparents de la présentation du Dr Lesko devant la commission, ont été retirées sous couvert de « secret commercial » et « d'informations confidentielles ne pouvant être révélées ». Ces pages contenaient peut-être les données manquantes précisant les motifs d'hospitalisation des enfants recevant l'un ou l'autre des traitements, et en particulier, le recensement des infections bactériennes sévères...

Bien qu'étant les plus importantes jamais étudiées (plus de 80 000 enfants), les cohortes réunies dans ces études sont trop petites pour mettre en évidence des effets secondaires rares (en comparaison, l'incidence du syndrome dit « de Reye » en France en 1995 était de 0,79 / 1 000 000 enfants), d'autant qu'à partir de la mise sur le marché de l'ibuprofène pédiatrique, les prescriptions se sont comptées en millions (plus de deux millions de prescription en France en

2006). Ces études ne sont donc pas suffisantes pour mettre en évidence des effets secondaires rares. Il faut poursuivre la surveillance après la mise sur le marché, notamment par le recueil et l'analyse des déclarations de pharmacovigilance.

Par ailleurs, la liste des effets secondaires répertoriés et recherchés dans ces études n'est pas exhaustive. En particulier, il n'est pas mentionné les toxidermies médicamenteuses (syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell, toxidermie nécrosante bulleuse dont l'incidence faible, moins d'un cas sur 1000000, est proche de celle de la survenue du syndrome supposé de Reye, avec un taux de mortalité plus élevé), ni un éventuel rôle favorisant dans les infections bactériennes sévères et celles-ci sont dans l'expérience des services de pédiatrie beaucoup plus fréquentes avec plusieurs cas supposés par an.

4. Cas rapportés et études cas-témoins remettant en cause l'innocuité de l'ibuprofène

Avant la mise sur le marché, les études d'observation sur des populations importantes mettent en évidence les effets secondaires les plus fréquents (d'incidence supérieure à 1/10 000). La phase de post-commercialisation révèle des effets secondaires plus rares.

Certains de ces effets secondaires (réactions dites de « type B » dans la classification OMS) sont imprévisibles, rares mais peuvent être très graves. Il s'agit des réactions anaphylactiques, des toxidermies médicamenteuses, des néphrites interstitielles immuno-allergiques.

D'autres effets secondaires (réactions indésirables dites « de type A » selon l'OMS) correspondent à une réponse pharmacologique normale mais exagérée au médicament. Pour l'ibuprofène, c'est le cas des gastrites et de l'insuffisance rénale en contexte d'hypovolémie. La morbidité peut être

importante mais les conséquences sont le plus souvent réversibles. Leur survenue peut être évitée en respectant les précautions d'emploi (ne pas donner de l'ibuprofène en cas de troubles digestifs ni dans les situations à risque de déshydratation). Même s'il s'agit d'effets qui pouvaient être attendus d'après les connaissances en pharmacologie, la publication de cas rapportés permet de rappeler les bases de physiopathologie et de pharmacologie et d'inciter les médecins à rester vigilants sur certains aspects de l'utilisation du médicament. En revanche, ils ne permettent pas de quantifier le risque de survenue de l'effet indésirable.

Concernant le lien entre ibuprofène et infections bactériennes sévères, le type d'effet indésirable suspecté est plus difficile à classer. Il ne s'agit pas d'une réaction de type A ou de type B mais plutôt d'un effet secondaire de type « interaction médicamenteuse » sauf qu'au lieu d'une interaction entre deux médicaments, on considérerait l'interaction entre un médicament et un phénomène physiologique qui est l'inflammation. Cet effet ne serait donc pas systématiquement reproductible chez le même enfant ou pour une même infection, mais surviendrait par l'association d'un anti-inflammatoire pris de manière prolongée et répétée et d'une infection bactérienne à germe plus ou moins virulent survenant chez un enfant à un moment donné (et éventuellement, vu par un médecin pas assez méfiant...).

L'hypothèse du rôle favorisant des AINS dans les infections bactériennes sévères n'est donc pas simple à démontrer par les critères habituels de pharmacovigilance.

Une façon d'aborder le problème est l'étude rétrospective cas-témoin qui à partir de la survenue de la maladie (ici par exemple, la fasciite nécrosante) regarde s'il y a eu exposition ou non au facteur de risque supposé (traitement par ibuprofène). Ce type d'études a les limites des études rétrospectives (biais

de mémorisation, données manquantes) et ne permet pas de calculer le risque relatif, mais seulement un odds ratio, moins fiable.

Néanmoins, à la suite de ces études cas-témoins qui font le lien entre ibuprofène et complications infectieuses graves à type de fasciites nécrosantes au cours d'une varicelle et des cas rapportés d'effets indésirables à type d'hémorragies digestives et d'insuffisances rénales, en France, l'AFSSAPS a réagi en 2004 par la publication d'un texte de « *Recommandations sur la prise en charge de la fièvre chez l'enfant* ». Elle reconnaît ne pas pouvoir écarter un rôle favorisant des AINS dans la survenue de complications dans les infections des tissus mous et applique le principe de précaution :

« En 2003, la Commission nationale de pharmacovigilance a examiné 22 cas d'abcès cutané, de cellulite, de fasciite, de fasciite nécrosante, d'infection cutanée, de nécrose cutanée, de pyodermite et de pyodermite gangréneuse, survenus chez des enfants de moins de 15 ans ; ceux-ci étaient atteints de varicelle dans 18 cas. La varicelle peut, exceptionnellement, être à l'origine de graves complications infectieuses de la peau et des tissus mous et quelques publications internationales ne permettent pas d'écarter le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections. Dans ces conditions, la prise d'AINS doit être évitée en contexte de varicelle. »

De même, il était enfin fait état du lien entre la prise d'ibuprofène chez l'enfant et la survenue des effets secondaires suivants :

- « *Effets indésirables digestifs* : en 2003, une enquête nationale de pharmacovigilance a recensé des cas exceptionnels d'hémorragies digestives et d'ulcérations œsophagiennes ou gastriques, chez l'enfant de moins de 15 ans, confirmant le risque décrit dans la littérature internationale.
- *Effets indésirables rénaux* : en 2004, une enquête nationale de pharmacovigilance portant sur les AINS aryl-carboxyliques a recensé des cas

exceptionnels d'insuffisance rénale aiguë, qui sont également décrits dans la littérature. La déshydratation (notamment en cas de gastro-entérite) et la présence d'un terrain particulier (insuffisance rénale débutante, rein unique) sont des facteurs favorisants.

- *Effets sur l'hémostase* : l'action réversible des AINS sur les plaquettes sanguines entraîne un risque d'allongement du temps de saignement.
- *Autres* : d'exceptionnelles réactions allergiques cutanées, atteintes cutanées sévères (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell), atteintes hématologiques (anémie hémolytique, neutropénie...) et atteintes hépatiques (cytolyse, cholestase...) ont également été rapportées. »

Malgré ces constatations, l'ibuprofène sous forme pédiatrique est maintenu en vente libre en France.

5. Etudes sur le rôle de l'ibuprofène dans la survenue d'infections bactériennes sévères

On a vu que les cas rapportés et les études de cohortes permettent d'alerter sur la possibilité d'un rôle favorisant des AINS dans la survenue d'une infection bactérienne sévère (IBS), et traduisent ainsi l'impression qu'avaient déjà nombre de pédiatres et de médecins généralistes.

L'étude réalisée à l'hôpital Saint-Vincent de Paul a tenté d'une part, d'évaluer la causalité entre AINS et infections bactériennes sévères et d'autre part, de quantifier l'importance de cette relation.

Pour appréhender le lien de causalité entre AINS et IBS, l'algorithme de Naranjo a été utilisé (cf. annexe). Dans cette étude, le lien que l'on cherche à mettre en évidence est circonstancié c'est-à-dire qu'il ne s'agit pas d'un effet secondaire de l'AINS seul mais de la concomitance entre une infection due à une bactérie plus ou moins virulente et la prise d'AINS qui pourrait aggraver

l'infection. Certaines questions de l'algorithme sont donc inadaptées dans ce contexte (« L'évènement indésirable est-il réapparu après réexposition? » : logiquement, non chez un même enfant, ce qui fait un point en moins ; « L'effet secondaire est-il déjà apparu au cours d'une précédente exposition? » : en général, non pour un même enfant).

Pour les autres questions :

- « Y a-t-il des rapports concluants sur cette réaction? » : c'est le cas pour les infections invasives à Streptocoque A compliquant une varicelle (donc un point ou zéro selon le cas).
- « L'état du patient s'est-il amélioré après l'arrêt du traitement? » : l'infection bactérienne grave ne peut pas guérir seulement avec l'arrêt de l'AINS, ce qui fait zéro point sauf à considérer que l'antibiotique est l'antidote de l'AINS...
- « Y a-t-il d'autres causes qui pourraient à elles seules expliquer les symptômes? » : oui, la bactérie peut suffire à expliquer la survenue d'une infection bactérienne sévère, même si dans cette étude, les IBS non exposées aux AINS n'ont pas été répertoriées. Cela fait moins un.
- « L'évènement indésirable est-il survenue dans les suites de l'exposition au médicament? » : par définition dans cette étude, oui, ce qui fait plus deux.

Au total, on part sur un score maximal de 3. De fait, le score moyen retrouvé est de 2,5 avec un écart de 1 à 3, score qui conclut à une causalité possible. Il semble difficile de conclure à une probabilité de causalité plus élevée avec ce score dans ce contexte.

Cette étude est issue d'une étude plus vaste répertoriant les enfants hospitalisés pour effets indésirables d'un médicament et réalisée pour chiffrer la prévalence de survenue de ces accidents.

La prévalence des IBS pour lesquelles les enfants ont reçu des AINS dans les 15 jours précédents les symptômes a donc pu être quantifiée. Pour mettre ce chiffre en perspective, il serait intéressant de connaître la prévalence des IBS pour lesquelles les enfants n'ont pas reçu d'AINS même si la différence entre les deux ne nous donnerait qu'une information partielle concernant le rôle favorisant des AINS dans ces pathologies. Ce deviendrait alors une étude cas-témoins avec calcul d'un odds ratio, très informative mais limitée par les biais de mémorisation et de données manquantes. Par ailleurs, comme il s'agit d'une affection multifactorielle, cela nécessiterait un recueil de données très précis avec la chronologie exacte de la survenue des symptômes et de l'administration du traitement avec le nombre de prises, la posologie, la durée du traitement, les traitements médicamenteux intercurrents (paracétamol, aspirine, cortisone, antibiotiques).

En effet, il faut essayer d'éviter le biais protopathique c'est-à-dire la confusion entre l'effet du médicament et ce pour quoi il est donné. Dans ce cas, l'ibuprofène est donné car il y a une fièvre, et potentiellement une infection bactérienne qui a sa propre évolution indépendamment de la prise du médicament, d'autant que cette infection peut être mal diagnostiquée et mal traitée ou due à une bactérie particulièrement virulente ou survenir chez un enfant déjà fragilisé. Il est difficile de définir un seuil de durée de traitement ou de nombres de prises d'ibuprofène au-dessus duquel le passage d'un état d'infection bactérienne « banale » à celui d'une infection bactérienne sévère est favorisé.

Comment peut-on avancer pour déterminer le rôle des AINS dans l'évolution des infections bactériennes vers des formes sévères?

Tout d'abord, quelle est l'hypothèse formulée concernant le mécanisme de

nocivité des AINS dans les infections bactériennes? L'AINS limite l'inflammation au site de l'infection. Cela peut avoir deux conséquences. D'une part, le signal déclenchant la réponse immunitaire est amoindri, les défenses de l'organisme ne se mettent pas en place et l'infection bactérienne progresse. D'autre part, les signes inflammatoires secondaires à l'agression de l'organisme sont atténués par l'AINS et les symptômes cliniques habituels manquent : baisse artificielle de la température, diminution de la purulence dans les angines et les otites, évolution à bas bruit des adénites, absence de défense abdominale franche dans les appendicites, absence de raideur de nuque franche dans les méningites, absence de placard inflammatoire dans les cellulites, etc... L'absence ou l'atténuation de ces symptômes peut faussement rassurer le médecin, égarer le diagnostic et retarder la mise en place du traitement étiologique (antibiothérapie adaptée, chirurgie dans certains cas).

Il s'agit d'une hypothèse formulée à partir des connaissances physiopathologiques et du mécanisme d'action des AINS. Mais la prise d'AINS n'est pas le seul facteur qui peut modifier la présentation d'une infection. La réponse immunitaire peut être différente en raison de variations interindividuelles du système immunitaire, d'un déficit immunitaire congénital connu ou non, d'un déficit acquis transitoire ou définitif, d'une comorbidité (diabète) ou d'une prise d'un médicament autre que AINS (cortisone, immunosuppresseurs). Des facteurs microbiologiques interviennent également en fonction desquels la réponse immunitaire sera différente : sérotypes bactériens impliqués, virulence de la souche, réalisation et réponse aux vaccinations, présence d'une souche résistante à l'antibiotique prescrit de manière probabiliste.

On ne peut pas étudier la réponse immunitaire sous AINS sans tenir compte de ces autres facteurs. Pour réaliser une étude sur cet aspect, il faudrait sans doute exclure les patients qui ont un déficit immunitaire, un diabète ou qui

sont sous immunosuppresseurs. Les vaccinations doivent être complètes et il faudrait obtenir un typage bactérien, avec sérotypage et antibiogramme, le plus précis possible pour chaque cas d'IBS. Même en obtenant cela et si l'on pouvait apparier des enfants ayant une infection due à une même souche bactérienne en ne faisant varier que le facteur « exposition aux AINS », il semble difficile de s'affranchir du biais des variations interindividuelles de réponse immunitaire. Il faudrait donc des effectifs de grande envergure, d'autant que la maladie étudiée est peu fréquente (prévalence de 0,5 à 1% parmi les hospitalisations en pédiatrie à l'hôpital St-Vincent de Paul entre 2002 et 2005).

Dans un premier temps, il faudrait déterminer les critères d'aggravation d'une infection bactérienne (fièvre prolongée, aggravation du tableau clinique malgré une antibiothérapie initiale adaptée). Je pense que cette phase d'aggravation ainsi que l'exposition aux AINS ont lieu dans la grande majorité des cas en pré-hospitalier et que c'est donc vers la médecine ambulatoire qu'il faut se tourner pour réaliser d'éventuelles études prospectives. La prise en charge des IBS se faisant nécessairement à l'hôpital, la participation des services de Pédiatrie est également indispensable.

Il faut ensuite établir des intervalles concernant les caractéristiques du traitement AINS pour lesquelles on considère que l'exposition à l'AINS est un facteur de risque : durée du traitement par AINS, nombre de prises, délai entre le traitement et l'aggravation de l'infection.

Pour préciser ces caractéristiques, il faut analyser en détail les données issues des déclarations de pharmacovigilance et inciter les services de Pédiatrie à déclarer tous les cas d'IBS exposés aux AINS en précisant au mieux ces différents éléments.

Est-il envisageable de réaliser une étude prospective multicentrique qui inclurait tous les enfants qui consultent pour fièvre auprès des médecins de ville

participants et dans laquelle l'attribution du traitement antipyrétique, soit par paracétamol 15 mg/kg toutes les 6 heures soit par ibuprofène 7,5 mg/kg toutes les 8 heures pour toute la durée de la fièvre, serait randomisée et attribuée en double aveugle afin d'évaluer l'incidence et le risque relatif des IBS avec chacun des traitements? Je ne pense pas que cette étude serait correcte d'un point de vue éthique à l'heure actuelle car nos connaissances sont déjà assez avancées pour dire que l'utilisation systématique et prolongée d'un AINS dans certains processus infectieux de l'enfant est dangereuse. Par contre, à mon sens, ce genre d'étude aurait du être exigée avant l'autorisation de mise sur le marché et avant la mise en vente libre.

Peut-on revenir en arrière et envisager un jour une réévaluation des AINS dans cette indication? Je pense que le débat est loin d'être clos et que la question de l'innocuité des AINS dans le traitement de la fièvre de l'enfant va se poser régulièrement dans les années à venir. En effet, la prise en charge des pathologies infectieuses en pédiatrie est en constante évolution d'une part en raison des progrès réalisés en prévention vaccinale qui entraînent nécessairement une modification de l'écologie microbienne des infections dont on ne sait pas si elle sera bénéfique à long terme, d'autre part en raison de l'évolution des résistances microbiennes dues en grande partie à des prescriptions inadéquates (non justifiées ou à spectre inadapté ou trop large).

Il est possible qu'à l'heure actuelle, le nombre d'IBS ne soit pas trop élevé pour deux raisons. D'abord, les enfants sont protégés contre de nombreuses infections bactériennes invasives grâce aux vaccinations reçues dès les premiers mois de vie. Ensuite, par prudence et en l'absence de démarche diagnostique simple, les médecins prescrivent sans doute souvent des antibiotiques « à l'aveugle » devant une fièvre chez l'enfant, qu'il y ait effectivement une infection

bactérienne sous-jacente ou non. Même en cas de traitement AINS, on peut imaginer qu'actuellement, cette antibiothérapie est souvent suffisante pour éviter l'évolution vers une IBS.

En revanche, si les résistances bactériennes aux antibiotiques continuent à progresser sans que dans le même temps de nouveaux antibiotiques soient disponibles, que des souches plus virulentes émergent ou que le profil bactérien des infections évolue en réponse à l'extension des vaccinations, il est possible alors que le fait de continuer à prescrire des AINS pour un problème infectieux devienne de plus en plus dangereux et favorise une augmentation significative du nombre de cas d'infections bactériennes sévères dans les suites d'une exposition aux AINS, et en particulier à l'ibuprofène chez l'enfant.

V) Conclusion

La fièvre est un symptôme fréquent chez l'enfant, généralement bénin qui correspond à une réponse physiologique de l'organisme à un stimulus le plus souvent infectieux.

Après avoir recherché une cause sous-jacente à la fièvre pouvant nécessiter un traitement spécifique, des traitements antipyrétiques peuvent être proposés soit pour limiter une élévation de température dans les cas où celle-ci peut être menaçante (risque d'hyperthermie ou de convulsion fébrile), soit pour traiter l'inconfort de l'enfant secondaire à l'infection ou à la fièvre elle-même.

Les méthodes physiques de refroidissement sont essentielles et trop souvent insuffisamment utilisées ; elles sont anodines, réalisables aussi souvent que nécessaire, gratuites et très efficaces si on les utilise bien : découvrir, mouiller la peau sans sécher, ventiler,...

Les traitements médicamenteux permettent de compléter et de prolonger l'action des méthodes physiques. Nous avons à disposition essentiellement trois molécules.

- Le paracétamol est le moins controversé en ce qui concerne la tolérance à condition de respecter les posologies car sa toxicité hépatique peut être très grave en cas de surdosage (à partir de 100 mg/kg/jour).
- L'Aspirine, dans les années 80, a été mise de côté, probablement injustement suite à la suspicion d'un lien entre son administration et la survenue d'un hypothétique syndrome de Reye.
- Sa place a été supplantée par l'ibuprofène qui a bénéficié de grandes études en apparence très rassurantes avant de voir dans les années 2000, des rapports de cas et des études cas-témoins remettant en cause son

innocuité.

La première interrogation mise en avant concernant l'ibuprofène est de savoir si ce médicament, pris au cours d'un processus infectieux, peut favoriser la survenue d'une infection bactérienne sévère, et en conséquence, de savoir s'il est licite de prescrire ce traitement au cours d'une fièvre qui peut révéler une infection bactérienne.

A l'heure actuelle, nous n'avons pas d'études dans la littérature qui démontre de façon formelle le rôle favorisant de l'ibuprofène dans la survenue des infections bactériennes sévères. Un faisceau d'arguments nous incite néanmoins à la prudence. Tout d'abord, à partir des connaissances pharmacologiques et physiopathologiques, on comprend que les AINS et l'ibuprofène diminuent l'inflammation secondaire à l'infection et peuvent donc retarder les réactions de défenses de l'organisme. Ensuite, on constate soit dans les cas rapportés dans la littérature et les études cas-témoins, soit grâce à notre expérience quotidienne en médecine générale et en pédiatrie, que les AINS peuvent atténuer ou modifier les signes d'alertes d'infections graves, retarder la prise en charge diagnostique et thérapeutique et laisser évoluer une infection bactérienne vers une forme grave.

Il paraît éthiquement difficile de mettre en place une étude qui apportera la preuve formelle d'une augmentation du risque de survenue d'IBS sous AINS. Il faut donc continuer à s'appuyer sur des données de pharmacovigilance en déclarant tous les cas suspects et en détaillant le plus précisément possible la chronologie de l'infection et du traitement médicamenteux reçu dans les quinze jours précédents le diagnostic d'infection bactérienne grave.

La diminution de l'utilisation systématique de l'ibuprofène dans la fièvre de l'enfant permettrait de surveiller si l'incidence des infections bactériennes sévères

diminue. Pour cela, il me semble indispensable que les solutions buvables pédiatriques d'ibuprofène soient retirées de la vente libre ou restreintes à l'indication antalgique. Cela permettrait de donner un message fort aux parents et aux médecins rappelant qu'il ne s'agit pas d'un traitement anodin, cela diminuerait son utilisation en automédication. Malheureusement, depuis les recommandations de prudence de l'AFSSAPS de 2005 concernant la prise d'AINS pendant la varicelle, les choses ne semblent pas avancer d'avantage dans le sens d'un retrait ou d'une restriction d'usage.

Il faudrait également reformuler les recommandations de bonne pratique concernant la prise en charge de la fièvre :

- ne pas donner de traitement antipyrétique médicamenteux systématique,
- ne pas alterner systématiquement paracétamol et ibuprofène,
- associer les mesures physiques,
- privilégier le paracétamol si un traitement médicamenteux est nécessaire, en montant dans les cas graves à 80 mg/kg/jour en 5 prises régulièrement espacées,
- proposer ponctuellement au cas par cas l'administration d'un second antipyrétique entre deux doses de paracétamol seulement si les mesures physiques sont déjà utilisés et insuffisantes et en fonction de l'étiologie,
- réhabiliter l'Aspirine dans ce cas en respectant les restrictions d'utilisation (varicelle) car à une posologie de 15 mg/kg par prise trois fois par jour maximum, elle est moins anti-inflammatoire que l'ibuprofène,
- réévaluer l'enfant régulièrement si la fièvre persiste et renforcer les stratégies diagnostiques devant un syndrome fébrile persistant chez un enfant d'autant plus qu'il a reçu des AINS (examen clinique, NF, CRP, Radio thorax, ECBU, voire hémoculture et PL selon les cas),
- diffuser ces conseils auprès des professionnels de santé, de la petite

enfance et des parents,

- déclarer en pharmacovigilance les cas d'infections bactériennes sévères survenant après un traitement par AINS, en détaillant la chronologie de l'infection, des prises médicamenteuses et les caractéristiques bactériologiques de l'infection.

La deuxième interrogation concernant l'ibuprofène est de savoir si son utilisation dans des processus infectieux non bactériens ou inflammatoires non encore diagnostiqués est licite. Les effets secondaires graves possibles justifient l'abstention dans une pathologie bénigne, le risque par exemple de donner de l'ibuprofène dans une fièvre due à la varicelle avant l'éruption caractéristique avec le risque de favoriser la survenue d'une fasciite nécrosante, comme cela a été le cas encore récemment dans le service de Pédiatrie de l'hôpital d'Orsay, invite aussi à la prudence.

Il n'y a donc aucune raison d'employer l'ibuprofène comme antipyrétique sauf dans des cas exceptionnels et justifiés, il faut le remplacer par les moyens de refroidissement externe quand la posologie du paracétamol est à dose maximale en s'aidant au besoin de l'acide acétylsalicylique en l'absence de contre-indications (varicelle). En dehors de tout contexte infectieux, l'ibuprofène reste un bon médicament antalgique et anti-inflammatoire qui peut être prescrit en particulier dans les migraines de l'enfant ou en traumatologie, en prenant en compte ses effets indésirables peu fréquents (gastrite, allergies,...).

« Avoir, dans les maladies, deux choses en vue : être utile ou du moins ne pas nuire ». *Primum non nocere.*

Traité des *Épidémies* (I, 5) Hippocrate, 410 av. J.-C.

VI) Bibliographie

- [1] Karen I. Plaisance, MD; Philip A. Mackowiak, MD. Antipyretic therapy : physiologic rationale, diagnostic implications, and clinical consequences. *Arch Intern Med* Vol 160, Feb 28, 2000 ; 160:449-456
- [2] National Collaborating Centre for Women's and Children's Health . Feverish illness in children : assessment and initial management in children younger than 5 years . Clinical Guideline commissioned by the *National Institute for Health and Clinical Excellence*, May 2007
- [3] IUPS Thermal Commission. Glossery of terms for Thermal Physiology. 2nd ed. *Pflügers Arch* 1987;410:567-587.
- [4] Paul L. McCarthy, Gordon W. Grundy, Sydney Z. Spiesel, Thomas F. Dolan Jr. Bacteremia in children: An outpatient clinical review. *Pediatrics* Vol. 57 No. 6 June 1976, pp. 861-868
- [5] Mazur LJ, Jones TM, Kozinetz CA Temperature response to acetaminophen and risk of occult bacteremia: A case-control study. *J Pediatr.* 1989 ; 115:888-891
- [6] Timothy F. Doran, Catherine De Angelis, Rosemary A. Baumgardner, E. David Mellits Acetaminophen: More harm than good for chickenpox? *The Journal of Pediatrics* - June 1989 (Vol. 114, Issue 6, Pages 1045-1048)
- [7] Stanley E, Jackson GG, Panusarn C, Rubenis M, Dirda V. Increased virus shedding with aspirin treatment of rhinovirus infection. *JAMA.* 1975;231:1248-1251
- [8] Neil M. H. Graham, Christopher J. Burrell, Robert M. Douglas, Pamela DeBelle and Lorraine Davies Adverse effects of Aspirin, acetaminophen, and ibuprofen on immune function, viral shedding, and clinical status in Rhinovirus-infected volunteers. *J Infect Dis*, 1990, 162(6): 1277-1282
- [9] Brandts CH, Ndjavé M, Graninger W, Kremsner PG Effect of paracetamol on parasite clearance time in Plasmodium falciparum malaria. *Lancet.* 1997 Sep 6;350(9079):704-9.
- [10] Prymula R., Siegrist C.A., Chlibek R., Zemlickova H., Vackova M., Smetana J. et al Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children : two open-label, randomised controlled trials *Lancet*, 2009, 374 : 1339-1350
- [11] C Waruiru, R Appleton. Febrile seizures: an update. *Arch Dis Child* 2004;89:751-756
- [12] van Stuijvenberg M, Derksen-Lubsen G, Steyerberg EW, Habbema JD, Moll HA. Randomized, controlled trial of ibuprofen syrup administered during febrile illnesses to prevent febrile seizure recurrences. *Pediatrics.* 1998 Nov;102(5):E51.
- [13] Strengell T, Uhari M, Tarkka R, Uusimaa J, Alen R, Lautala P, Rantala H. Antipyretic agents for preventing recurrences of febrile seizures: randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009 Sep;163(9):799-804.
- [14] James G. Heida, Solomon L. Moshé and Quentin J. Pittman The role of interleukin-1 β in febrile seizures *Brain Dev.* 2009 May ; 31(5): 388-393
- [15] Ngwane E, Bower B. Continuous sodium valproate or phenobarbitone in the

prevention of 'simple' febrile convulsions. Comparison by a double-blind trial. *Arch Dis Child*. 1980 Mar;55(3):171-4

[16] Uhari M, Rantala H, Vainionpaa L, Kurttila R. Effect of acetaminophen and of low intermittent doses of diazepam on prevention of recurrences of febrile seizures. *J Pediatr* 1995;126:991-5.

[17] Rosman NP, Colton T, Labazzo J, Gilbert PL, Gardella NB, Kaye EM, Van Bennekom C, Winter MR. A controlled trial of diazepam administered during febrile illnesses to prevent recurrence of febrile seizures. *N Engl J Med*. 1993 Jul 8;329(2):79-84.

[18] Bégué P. et Astruc J. Pathologie infectieuse de l'enfant, p.7, 2è éd. Masson, Paris, 1999, ISBN 2-225-83669-8

[19] Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature* 1971 ; 231 : 232-5.

[20] J F T Glasgow, B Middleton Reye syndrome—insights on causation and prognosis . *Arch Dis Child* 2001;85:351–353

[21] Belay ED, Bresee JS, Holman RC, Khan AS, Shahriari A, Schonberger LB. Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. *N Engl J Med*. 1999 May 6;340(18):1377-82

[22] Orłowski JP, Hanhan UA, Fiallos MR. Is aspirin a cause of Reye's syndrome? A case against. *Drug Saf*. 2002;25(4):225-31

[23] Orłowski JP. Whatever happened to Reye's syndrome? Did it ever really exist? *Crit Care Med*. 1999 Aug;27(8):1582-7.

[24] Autret-Leca E, Jonville-Béra AP, Llau ME, Bavoux F, Saudubray JM & al. Incidence of Reye's syndrome in France: a hospital-based survey. *J Clin Epidemiol*. 2001 Aug;54(8):857-62

[25] Botting RM. Mechanism of action of acetaminophen: is there a cyclooxygenase 3? *Clin Infect Dis*. 2000 Oct;31 Suppl 5:S202-10

[26] Charkaluk ML, Kalach N et al. Familial use of ibuprofen in febrile children: a prospective study in the emergency room of an hospital in Lille. *Arch Pediatr*. 2005 Aug;12(8):1209-14

[27] Annie Mars, *Les panels: outils incontournables des études de marché dans l'industrie*, p.148, Paris : Heures de France, 2005. ISBN 2-85385-260-1

[28] Moore N. Ibuprofen: a journey from prescription to over-the-counter use. *J R Soc Med*. 2007;100 Suppl 48:2-6.

[29] Rainsford KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology*. 2009 Dec;17(6):275-342.

[30] Langman MJ, Weil J, Wainwright P & al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*. 1994 Apr 30;343(8905):1075-8.

[31] Campbell KL, De Beaux AC. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and appendicitis in patients aged over 50 years. *Br J Surg*. 1992 Sep;79(9):967-8.

[32] Goh H, Bourne R. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and perforated diverticular

disease: a case-control study. *Ann R Coll Surg Engl.* 2002 Mar;84(2):93-6.

[33] Stürmer T, Elseviers MM, De Broe ME. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2001 Mar;10(2):161-3.

[34] Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1984;310:563.

[35] Abramson S, Edelson H, Kaplan H et al. The inactivation of the polymorphonuclear leukocyte by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Inflammation.* 1984 Jun;8 Suppl:S103-8.

[36] Cisse M, Keita M, Toure A et al. Bacterial dermohypodermatitis: a retrospective single-center study of 244 cases in Guinea. *Ann Dermatol Venereol.* 2007 Oct;134(10 Pt 1):748-51.

[37] P. Revol, A. Gleizal, T. Kraft et al. Abcès intracérébral et cellulite cervico-faciale diffuse Complications d'une extraction de dent de sagesse : à propos d'un cas *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-Faciale* Vol 104, N° 5 - décembre 2003 pp. 285-289

[38] Legras A, Giraudeau B, Jonville-Bera AP 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

[39] Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother.* 2010 Mar

[40] Marriott SC, Stephenson TJ, Hull D, Pownall R, Smith CM, Butler A. A dose ranging study of ibuprofen suspension as an antipyretic. *Arch Dis Child.* 1991 Sep;66(9):1037-41

[41] Kauffman RE, Sawyer LA, Scheinbaum ML. Antipyretic efficacy of ibuprofen vs acetaminophen. *Am J Dis Child.* 1992 May;146(5):622-5.

[42] Halpern SM, Fitzpatrick R, Volans GN. Ibuprofen toxicity. A review of adverse reactions and overdose. *Adverse Drug React Toxicol Rev.* 1993 Summer;12(2):107-28.

[43] Tanaka E. In vivo age-related changes in hepatic drug-oxidizing capacity in humans. *J Clin Pharm Ther.* 1998 Aug;23(4):247-55.

[44] Gazal G, Mackie IC. A comparison of paracetamol, ibuprofen or their combination for pain relief following extractions in children under general anaesthesia: a randomized controlled trial. *Int J Paediatr Dent.* 2007 May

[45] Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004 Jun;158(6):521-6

[46] Walson PD, Galletta G, Braden NJ & al. Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children. *Clin Pharmacol Ther.* 1989 Jul;46(1):9-17

[47] Autret E, Breart G, Jonville AP et al. Comparative efficacy and tolerance of ibuprofen syrup and acetaminophen syrup in children with pyrexia associated with infectious diseases and treated with antibiotics. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994;46(3):197-201.

[48] McIntyre J, Hull D. Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever. *Arch Dis Child.* 1996 Feb;74(2):164-7

[49] Sarrell EM, Wielunsky E, Cohen HA. Antipyretic treatment in young children with

fever: acetaminophen, ibuprofen, or both alternating in a randomized, double-blind study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006 Feb;160(2):197-202

[50] Hay AD, Costelloe C, Redmond NM & al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. *BMJ*. 2008 Sep 2;337:a1302

[51] Ashraf E, Ford L, Geetha R, Cooper S. Safety profile of ibuprofen suspension in young children. *Inflammopharmacology*. 1999;7(3):219-25.

[52] Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA*. 1995 Mar 22-29;273(12):929-33.

[53] Lesko SM, Mitchell AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics*. 1999 Oct;104(4):e39.

[54] Souyri C, Olivier P, Grolleau S, Lapeyre-Mestre M Severe necrotizing soft-tissue infections and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Dermatol*. 2008 May;33(3):249-55. Epub 2008 Feb 2.

[55] Mikaeloff Y, Kezouh A, Suissa S Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of severe skin and soft tissue complications in patients with varicella or zoster disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2008 Feb

[56] Byington CL, Spencer LY, Johnson TA, & al . An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations *Clin Infect Dis*. 2002 Feb 15

[57] Moghal NE, Hegde S, Eastham KM. Ibuprofen and acute renal failure in a toddler. *Arch Dis Child*. 2004 Mar;89(3):276-7

[58] Ulinski T, Guigonis V., Dunan O. et al. Complications rénales des anti-inflammatoires non stéroïdiens, Ed. Flammarion, *Journées Parisiennes de Pédiatrie 2003*

[59] Leroy S, Marc E, Bavoux F, Tréluyer JM, et al. Hospitalisation for severe bacterial infections in children after exposure to NSAIDs: a prospective adverse drug reaction reporting study. *Clin Drug Investig*. 2010

VII) Annexes

1. Echelle EVENDOL

Echelle EVENDOL

	Signe absent	Signe faible Ou passager	Signe moyen Ou environ la moitié du temps	Signe fort Ou quasi permanent	à l'arrivée		Réévaluation après antalgique	
					Au repos	À l'examen		
Expression vocale ou verbale pleure <i>et/ou</i> crie <i>et/ou</i> gémit <i>et/ou</i> dit qu'il a mal	0	1	2	3				
Mimique a le front plissé, <i>et/ou</i> les sourcils froncés <i>et/ou</i> la bouche crispée	0	1	2	3				
Mouvements s'agite <i>et/ou</i> se raidit <i>et/ou</i> se crispe	0	1	2	3				
Positions a une attitude inhabituelle <i>et/ou</i> antalgique, <i>et/ou</i> se protège <i>et/ou</i> reste immobile	0	1	2	3				
Relation avec l'environnement peut être consolé <i>et/ou</i> s'intéresse aux jeux <i>et/ou</i> communique avec l'entourage	normale = 0	diminuée = 1	très diminuée = 2	absente = 3				
		Score total /15						

2. Grille NCCPC

GRILLE D'ÉVALUATION DE LA DOULEUR –DEFICIENCE INTELLECTUELLE (GED-DI)

= ECHELLE NCCPC (Non Communicating Children's Pain Checklist)

Dans les 5 dernières minutes, indiquer à quelle fréquence le participant a montré les comportements suivants.

Veillez encercler le chiffre correspondant à chacun des comportements.

Gémit, se plaint, pleurniche faiblement	0 1 2 3 NA
Pleure (modérément)	0 1 2 3 NA
Crie / hurle (fortement).....	0 1 2 3 NA
Émet un son ou un mot particulier pour exprimer la douleur (ex.: crie, type de rire particulier)	0 1 2 3 NA
Ne collabore pas, grincheux, irritable, malheureux	0 1 2 3 NA
Interagit moins avec les autres, se retire	0 1 2 3 NA
Recherche le confort ou la proximité physique	0 1 2 3 NA
Est difficile à distraire, à satisfaire ou à apaiser.....	0 1 2 3 NA
Fronce les sourcils	0 1 2 3 NA
Changement dans les yeux : écarquillés, plissés. Air renfrogné.....	0 1 2 3 NA
Ne rit pas, oriente ses lèvres vers le bas.....	0 1 2 3 NA
Ferme ses lèvres fermement, fait la moue, lèvres frémissantes, maintenues de manière proéminente	0 1 2 3 NA
Serre les dents, grince des dents, se mord la langue ou tire la langue.....	0 1 2 3 NA
Ne bouge pas, est inactif ou silencieux.....	0 1 2 3 NA
Saute partout, est agité, ne tient pas en place.....	0 1 2 3 NA
Présente un faible tonus, est affalé.....	0 1 2 3 NA
Présente une rigidité motrice, est raide, tendu, spastique	0 1 2 3 NA
Montre par des gestes ou des touchers, les parties du corps douloureuses	0 1 2 3 NA
Protège la partie du corps douloureuse ou privilégie une partie du corps non douloureuse.....	0 1 2 3 NA
Tente de se soustraire au toucher d'une partie de son corps, sensible au toucher.....	0 1 2 3 NA
Bouge son corps d'une manière particulière dans le but de montrer sa douleur (ex: fléchit sa tête vers l'arrière, se recroqueville)	0 1 2 3 NA
Frissonne	0 1 2 3 NA
La couleur de sa peau change, devient pâle	0 1 2 3 NA
Transpire, sue	0 1 2 3 NA
Larmes visibles.....	0 1 2 3 NA
A le souffle court, coupé	0 1 2 3 NA
Retient sa respiration.....	0 1 2 3 NA
Items ajouté en dehors du contexte post-opératoire (nécessite de connaître l'enfant)	
Mange moins, non intéressé par la nourriture	0 1 2 3 NA
Dort plus	0 1 2 3 NA
Dort moins	0 1 2 3 NA

Traduction Chantal Wood, Thérèse Broda, Daniel Morin, Lynn Breau, 2004, en cours de validation en 2008

INSTRUCTIONS POUR LA NOTATION

0 Non observé pendant la période d'observation. Si l'action n'est pas présente parce que l'enfant n'est pas capable d'exécuter cet acte, elle devrait être marquée comme « NA ».

1 Est vu ou entendu rarement (à peine), mais présent.

2 Vu ou entendu un certain nombre de fois, pas de façon continue.

3 Vu ou entendu souvent, de façon presque continue. Un témoin noterait facilement l'action.

NA Non applicable. Cet enfant n'est pas capable d'effectuer cette action.

3. Algorithme de Naranjo pour l'évaluation de la causalité d'une réaction indésirable

Question	Oui	Non	Ne sait pas
Y a-t-il déjà eu des rapports concluants sur cette réaction?	+1	0	0
L'événement indésirable est-il apparu après l'administration du médicament suspecté?	+2	-1	0
L'état du patient s'est-il amélioré après l'arrêt du médicament ou l'administration d'un antidote spécifique?	+1	0	0
La réaction est-elle réapparue lorsque le médicament a été réadministré?	+2	-1	0
Y a-t-il d'autres causes (autres que le médicament) qui pourraient à elles seules avoir provoqué la réaction?	-1	+2	0
Le médicament a-t-il été détecté dans le sang (ou autre liquide) à une concentration réputée toxique?	+1	0	0
La réaction était-elle plus grave quand la dose était augmentée, ou moins grave quand la dose était diminuée?	+1	0	0
Le patient a-t-il eu une réaction similaire au même médicament ou à un médicament similaire lors d'une précédente exposition?	+1	0	0
L'événement indésirable a-t-il été confirmé par des données objectives?	+1	0	0
Score total			

Les catégories de score total se définissent comme suit:
 Réaction: certaine >9; probable 5-8; possible 1-4; improbable 0
 Source: MSH (1996)

VIII) Liste des abréviations

AFSSAPS Agence Française pour la Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AINS Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM Autorisation de Mise sur le Marché

BFUS Boston University Fever Study

CAMP Children's Analgesic Medicine Project

CCH Crise Convulsive Hyperthermique

CDER Center for Drug Evaluation and Research

CHU Centre Hospitalo-Universitaire

COX Cyclo OXygénase

DMSA DiMercaptoSuccinic Acid

EBV Epstein Barr Virus

EVA Echelle Visuelle Analogique

FDA Food and Drugs Administration

HHV-6 Human Herpes Virus - 6

HLA Human Leucocyte Antigen

HTA HyperTension Artérielle

IBS Infection Bactérienne Sévère

IFN Interferon

IL InterLeukine

IRA Insuffisance Rénale Aiguë

NCCPC Non-Communicating Child Pain Checklist

NICE National Institute for health and Clinical Excellence

OMA Otite Moyenne Aiguë

ORL Oto-Rhino-Laryngologie

PGE Prostaglandine

PITCH Paracetamol plus Ibuprofen for the Treatment of fever in Children

TNF Tumor Necrosis Factor

PERMIS D'IMPRIMER

VU :

Le Président de thèse

Université PARIS DIDEROT

Le Professeur DESCAENES

Date 06/07/2011

G. Descaenes

VU :

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Université Paris Diderot - Paris 7

Professeur Benoît Schlemmer

BS

Hôpital Robert Debré
Service de Néphrologie
Dr G. DESCAENES
48 Bd Sévigné - 75575 Cedex 19
01 49 03 21 40 - 01 49 03 24 95

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Pour le Président de l'Université Paris Diderot - Paris 7
et par délégation

Le Doyen

BS

Benoît SCHLEMMER