

## Paracétamol et ibuprofène en pédiatrie:

### Revue critique des indications, risques et autres points controversés

Kim Dao<sup>a)</sup>, Bernard Laubscher<sup>b)</sup>, Thierry Buclin<sup>c)</sup>

#### Introduction

Le paracétamol et l'ibuprofène sont parmi les médicaments les plus largement prescrits en pédiatrie depuis la description d'une association entre Aspirine<sup>®</sup> et syndrome de Reye dans les années 1980. Des formes galéniques pédiatriques sont disponibles en Suisse depuis plusieurs décennies. La disponibilité de ces médicaments sans ordonnance contribue à un usage largement démocratisé et parfois injustifié. Le paracétamol et l'ibuprofène sont tous deux réputés pour leur excellent profil de tolérance et une marge thérapeutique large, mais ils ne sont pas pour autant dépourvus d'effets indésirables.

Cet article a pour but de revoir les indications, les risques ainsi que d'autres points controversés associés à la prescription de paracétamol et d'ibuprofène en pédiatrie. Plusieurs signaux de pharmacovigilance plus ou moins controversés ont été émis pour ces médicaments ces dernières années: des risques augmentés d'asthme, de cryptorchidie ou encore d'hyperréactivité ont été associés à l'exposition au paracétamol *in utero* ou en bas-âge. L'ibuprofène a quant à lui été associé à un risque augmenté d'infections invasives à streptocoques  $\beta$ -hémolytiques du Groupe A et d'emphyème pleural. Un potentiel impact négatif des fébrifuges sur la réponse vaccinale ainsi que l'indication émergente du paracétamol en tant que traitement du canal artériel persistant en néonatalogie sont également discutés.

#### Indications reconnues et formes galéniques disponibles en Suisse

Les indications reconnues du paracétamol et de l'ibuprofène en Suisse sont le traitement

de la fièvre et des douleurs légères à modérées. Le paracétamol et l'ibuprofène sont aussi utilisés en adjonction aux opiacés lors de douleurs sévères et l'ibuprofène comme traitement d'affections rhumatismales.

Le paracétamol est commercialisé en Suisse sous forme de suspension, de gouttes, de suppositoires, de comprimés (effervescents ou non) et de solution intraveineuse. Les marques disponibles comprennent; Panadol<sup>®</sup>, Dafalgan<sup>®</sup>, Ben-U-Ron<sup>®</sup>, Bécétamol<sup>®</sup>, Acetalgine<sup>®</sup> et autres...; de nombreux génériques et diverses associations à d'autres principes actifs sont aussi disponibles. L'ibuprofène est disponible sous forme de suspension, de granules et de comprimés (Brufen<sup>®</sup>, Algifor Dolo Junior<sup>®</sup>, Spedifen<sup>®</sup>, Ibusifar<sup>®</sup> et autres...). La forme intraveineuse de l'ibuprofène, parfois utilisée en néonatalogie, n'est pas commercialisée en Suisse.

Les AINS disponibles pour la pédiatrie en Suisse sont: l'acide méfénamique sous forme de suppositoires et de suspension (Ponstan<sup>®</sup>, Méfénacide<sup>®</sup> et autres...), le diclofénac sous forme de suppositoires et de gouttes (Voltarène<sup>®</sup> et autres...) et le célécoxib, un AINS sélectif anti-COX2 indiqué lors de maladie rhumatismale, autorisé chez l'enfant de plus de 25 kg et uniquement disponible sous forme de comprimé de 100 mg. L'acide acétylsalicylique (Aspirine<sup>®</sup>) n'est pas indiqué chez l'enfant de moins de 12 ans en raison d'une association avec le syndrome de Reye. Il est néanmoins utilisé comme antiagrégant dans des indications *off-label* (i.e hors indication officielle reconnue par les autorités d'enregistrement des médicaments) comme la maladie de Kawasaki ou l'accident vasculaire cérébral.

#### Mécanismes d'action du paracétamol et de l'ibuprofène

Le mécanisme d'action du paracétamol n'est pas encore complètement élucidé. Il a été démontré que son action analgésique intervient de manière prédominante au niveau du système nerveux central et dans une moindre mesure en périphérie. Plusieurs hypothèses

expliquant l'activité pharmacologique du paracétamol sont actuellement évoquées. On sait que celle-ci résulte d'une inhibition des cyclo-oxygénases (COX-1 et COX-2), d'une manière semblable aux AINS. Ces enzymes interviennent dans la synthèse de prostaglandines H2 (PGH2) à partir d'acide arachidonique. La PGH2 est ensuite à son tour transformée en d'autres prostaglandines ou en thromboxane, divers médiateurs de la douleur, de l'inflammation et de la fièvre et de l'agrégation plaquettaire en ce qui concerne la thromboxane. L'existence d'une troisième forme de cette enzyme (COX-3) exprimée au niveau du SNC et plus spécifiquement sensible au paracétamol a été discutée, mais est actuellement contestée. Une autre hypothèse postule que l'action du paracétamol aurait une efficacité dépendante de faibles concentrations de peroxyde et d'arachidonate locaux, situation retrouvée au niveau du SNC, mais seulement en l'absence d'inflammation en périphérie. Finalement, des activités modulatrices au niveau des récepteurs cannabinoïdes centraux, du système opioïdérique et des voies inhibitrices sérotoninergiques descendantes contribueraient également à ses effets pharmacologiques<sup>1)</sup>.

Le paracétamol a essentiellement une activité analgésique et antipyrétique, il possède une légère activité anti-inflammatoire, démontrée par exemple après avulsion dentaire<sup>2)</sup>. Contrairement à l'ibuprofène, il est quasiment dépourvu d'activité antiplaquettaire et de toxicité gastro-intestinale ou rénale.

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien non-sélectif. Il inhibe de manière non-sélective les cyclo-oxygénases (COX-1 et COX-2). Son action anti-inflammatoire, antalgique et fébrifuge est principalement attribuée à l'inhibition de la COX-2, alors que les effets indésirables digestifs sont plutôt attribués à l'inhibition de la COX-1<sup>3)</sup>.

#### Paracétamol: aspects pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

L'absorption orale du paracétamol est rapide et presque complète. Elle dépend de la formulation utilisée: le pic plasmatique est atteint en 30 minutes environ pour les formes liquides ou effervescentes et en 45 à 60 minutes pour les comprimés. L'absorption est retardée chez le jeune enfant de moins de 6 à 8 mois en raison d'une vidange gastrique plus lente. L'absorption rectale est bien plus erratique avec une biodisponibilité variable et

a) Division de Pharmacologie clinique, Service de Biomédecine, Rue du Bugnon 17, 1011 Lausanne - CHUV

b) Département de Pédiatrie, Hôpital Neuchâtelois, Rue de la Maladière 45, 2000 Neuchâtel et Département Médico-Chirurgical de Pédiatrie, 1011 Lausanne - CHUV

c) Division de Pharmacologie clinique, Service de Biomédecine, Rue du Bugnon 17, 1011 Lausanne - CHUV

un temps jusqu'au pic de concentration plasmatique variant entre 100 et 300 minutes.

La relation entre les concentrations plasmatiques et l'effet du paracétamol n'est pas instantanée. Un délai de 1 à 2 heures entre les concentrations maximales plasmatiques de paracétamol et l'effet analgésique a été observé<sup>4</sup>). Ce délai est expliqué par le fait que le paracétamol doit pénétrer dans un compartiment effecteur, le système nerveux central, où son action pharmacologique se développe ensuite. Son effet est plus rapide lors d'administration intraveineuse, car les concentrations maximales sont atteintes plus rapidement dans le LCR.

L'efficacité du paracétamol est néanmoins concentration-dépendante: des concentrations de 10 mg/l sont nécessaires pour une antalgie, alors que des concentrations de 5 mg/l suffisent pour obtenir un effet fébrifuge. L'administration de paracétamol intrarectal ne permettant pas d'atteindre systématiquement des concentrations supérieures à 5 mg/l, cette voie d'administration ne devrait donc pas être utilisée dans une indication antalgique<sup>5</sup>).

La demi-vie du paracétamol est brève (environ 2.7 heures) et son élimination principalement métabolique, les métabolites formés étant ensuite excrétés par voie rénale. Il est métabolisé au niveau hépatique, principalement par glucuronidation et sulfonation alors qu'une fraction mineure de la dose (< 5%) subit une oxydation via le cytochrome P450 CYP2E1. Cette voie métabolique est cependant responsable de la formation du N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), le métabolite associé à l'hépatotoxicité du paracétamol, qui doit ensuite être inactivé par conjugaison au glutathion sous peine de causer des lésions cellulaires.

La toxicité hépatique du paracétamol est en effet liée au stress oxydatif induit par ce métabolite NAPQI. Une toxicité est observée lors d'ingestion d'une dose unique massive de plus de 150 mg/kg ou de doses répétées de 150-175 mg/kg/j pendant plus de 2 à 4 jours suite à la saturation du mécanisme de détoxification par le glutathion. Le risque de toxicité est par ailleurs augmenté en présence d'un inducteur enzymatique (phénobarbital, rifampicine, ...) qui augmente l'activité du CYP2E1, ou d'une dénutrition (ou d'un jeûne prolongé), d'une hépatopathie chronique ou encore de certains facteurs génétiques qui diminuent la disponibilité du glutathion.

### Ibuprofène: aspects pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

L'absorption orale de l'ibuprofène est rapide. Elle dépend également de la formulation utilisée: le pic plasmatique est atteint en 30 à 45 minutes avec la suspension d'ibuprofène et en 1 à 2 heures lors d'administration de comprimés. Les formulations d'ibuprofène sous forme de sel d'arginate (Spedifen<sup>®</sup>, Ibusifar<sup>®</sup> et autres...) ou de lysine (Algifor-L<sup>®</sup>, Ibufen-L<sup>®</sup> et autres...) sont caractérisées par une meilleure solubilité dans l'eau et donc une absorption plus rapide. Leurs propriétés pharmacologiques sont similaires.

L'ibuprofène pénètre rapidement dans le système nerveux central et exerce son activité antipyrétique au niveau de l'hypothalamus antérieur, comme le paracétamol. Un délai de 3 heures environ est observé entre concentration plasmatique maximale et baisse maximale de la température<sup>6</sup>).

La demi-vie plasmatique de l'ibuprofène est courte (environ 2 heures). Il est principale-

ment métabolisé au niveau hépatique par oxydation et glucuronidation puis ses métabolites inactifs sont excrétés par voie rénale.

### Traitement de la fièvre chez l'enfant

La fièvre est une réponse physiologique de l'organisme, qui a pour but d'optimiser la réponse immunologique contre une infection. Les recommandations actuelles ne préconisent pas de traiter la fièvre chez l'enfant de manière systématique mais plutôt pour son confort<sup>4), 7)</sup>. La voie orale est conseillée d'une manière générale, en raison d'une absorption plus prévisible et donc d'une meilleure efficacité<sup>4)</sup>. Pour rappel, un impact d'un traitement par fébrifuges n'a pas été démontré concernant le risque de récurrence de convulsions fébriles<sup>8)</sup>.

La prescription d'un schéma alterné de paracétamol et d'ibuprofène est une pratique courante en pédiatrie. La littérature à ce sujet a récemment fait l'objet d'une revue Cochrane et conclut à une efficacité fébrifuge légèrement supérieure lors d'administration des deux médicaments combinés ou alternés. Les résultats concernant l'impact sur le confort de l'enfant sont néanmoins peu concluants<sup>9)</sup>. Les recommandations actuelles proposent donc de limiter cette pratique en cas de non-réponse à une monothérapie, car une incertitude persiste quant aux aspects de sécurité de cette association<sup>10)</sup>.

### Traitement de la douleur chez l'enfant

Il n'existe à ce jour pas d'étude démontrant une différence d'efficacité antalgique entre paracétamol et ibuprofène. Une méta-analyse aux méthodes statistiques contestées a conclu que l'efficacité antalgique d'une dose unique de paracétamol (7-15 mg/kg) ou d'ibuprofène (4-10 mg/kg) n'était pas différente après extraction dentaire ou lors du traitement de maux de gorge chez des enfants; une légère tendance en faveur d'une efficacité supérieure de l'ibuprofène est néanmoins rapportée<sup>11)</sup>. Il convient d'interpréter ces résultats avec prudence, notamment en raison d'une influence possible de posologies très variables sur l'issue clinique mesurée. Pour rappel, la voie orale devrait être préférée dans une indication antalgique.

### Fébrifuges et réponse vaccinale

La fièvre secondaire à la vaccination fait partie d'un processus inflammatoire physiolo-

Paracétamol	
<b>Posologies:</b> Per os: 5-15 mg/kg Intra-rectal: 15-20 mg/kg toutes les 4-6 heures  <b>Doses maximales:</b> nouveau-nés: 75 mg/kg/j enfants et adolescents: 100 mg/kg/j ou 4 g/j	<b>Adaptation des doses:</b> Insuffisance rénale sévère allonger intervalle à 8 heures  Insuffisance hépatique sévère: contre-indiqué
Ibuprofène (dès l'âge de 6 mois)	
<b>Posologies:</b> Per os: 5-10 mg/kg toutes les 6-8 heures  <b>Doses maximales:</b> 40-50 mg/kg/j	Pas d'adaptation de dose en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, mais prudence lors d'atteinte sévère

Tableau 1: Posologies usuelles

gique lié à la production de pyrogènes endogènes. Bien que ce phénomène soit en général bénin et limité dans le temps, l'administration prophylactique de fébrifuges est une pratique fréquente en pédiatrie et parfois prescrite de manière systématique avant la vaccination dans certains pays. Une étude publiée dans le *Lancet* en 2009 a investigué l'impact de l'administration de 3 doses de paracétamol prophylactique sur les réactions fébriles et la réponse immunitaire après vaccination. Une diminution statistiquement significative des taux d'anticorps spécifiques après primo-vaccination ainsi que des réactions fébriles post-vaccination a été observée en comparaison du groupe placebo. Les taux d'anticorps mesurés restaient toutefois au-dessus du seuil de séroprotection et l'impact clinique de cette observation demeure incertain<sup>12</sup>. Le mécanisme immunologique exact expliquant ces observations n'est pas connu. Etant donné qu'il n'existe pas à ce jour de preuves établies ni sur l'utilité des antipyrétiques avant vaccination, ni sur l'effet néfaste sur la réponse vaccinale, il est préconisé de ne traiter les symptômes post-vaccinaux qu'en cas de nécessité<sup>13</sup>.

### Paracétamol et fermeture du canal artériel persistant

L'indométacine et l'ibuprofène sont les traitements pharmacologiques de référence du canal artériel persistant chez le nouveau-né prématuré. Un intérêt croissant pour le paracétamol se dessine depuis quelques années dans la même indication, en raison de son potentiel inhibiteur sur la synthèse des prostaglandines, de manière comparable aux AINS (dont il partage le mécanisme d'action) et d'une meilleure tolérance rénale en comparaison aux AINS. Les études publiées montrent une efficacité et un profil de tolérance similaire du paracétamol en comparaison avec le traitement de référence<sup>14</sup>. Ces résultats doivent cependant encore être confirmés par des études plus robustes avant de modifier les pratiques.

### Profil d'effets indésirables

L'incidence des effets indésirables associés au paracétamol et à l'ibuprofène est faible et un profil de tolérance relativement similaire est observé. Le paracétamol et l'ibuprofène sont tous deux de rares mais potentiels pourvoyeurs d'éruption cutanée (sous forme urticaire ou érythémateuse) et de réactions

allergiques. L'ibuprofène est spécifiquement connu pour une toxicité au niveau gastrique, allant de la gastrite érosive à l'ulcère. Chez l'enfant, la toxicité rénale de l'ibuprofène est observée principalement lors d'atteinte rénale préexistante (par exemple: déshydratation ou insuffisance rénale).

L'intolérance à l'aspirine et aux AINS est une entité bien connue en médecine adulte. Elle se manifeste par des difficultés respiratoires suivant l'ingestion de ces médicaments, en particulier chez des patients présentant la triade asthme, sinusite chronique et polyposse nasale. En pédiatrie, cette triade est rarement observée et le Risque de bronchospasmes induits est peu étayé. Une étude a estimé la prévalence d'un bronchospasme détectés à la spirométrie après ingestion d'une dose unique d'ibuprofène (10 mg/kg) à 2% dans une population d'enfants asthmatiques de 6-18 ans<sup>15</sup>. Un risque d'exacerbation asthmatique est ainsi possible au décours d'un traitement d'ibuprofène chez de tels patients. Divers autres effets indésirables du paracétamol et de l'ibuprofène, contestés ou non, sont abordés dans la suite de cet article.

### Les controverses actuelles

#### Risque augmenté d'hyperactivité lors d'exposition au paracétamol durant la grossesse:

Trois études récemment publiées ont observé une association entre exposition au paracétamol *in utero* et un risque augmenté de troubles du développement psychomoteur et de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité<sup>16-18</sup>. Cette association tend à être plus marquée lors d'exposition au paracétamol pendant plus de 28 jours. Une de ces études a estimé l'augmentation du risque absolu d'hyperactivité à 4%<sup>16</sup>. Ces données doivent néanmoins être interprétées avec prudence. En effet, les associations observées sont à la limite d'être significatives d'un point de vue statistique, alors que des milliers de patients ont été inclus. De nombreux biais doivent également être mentionnés. Premièrement, les données sont basées sur une évaluation parentale d'une modification du comportement de leur enfant, sans confirmation diagnostique par un professionnel de la santé. Deuxièmement, une utilisation prolongée de paracétamol reste inhabituelle durant la grossesse et pourrait impliquer une pathologie maternelle confondante. Troisièmement, les informations concernant les doses sont manquantes, ne permettant pas d'évaluation de

l'ampleur de l'exposition maternelle et d'un effet dose-réponse. A noter qu'une étude prospective publiée en 1987 observant des enfants exposés au paracétamol durant la grossesse n'avait pas observé de risque augmenté de trouble de l'attention à l'âge de 4 ans<sup>19</sup>. L'avis d'experts du *Swiss Teratogen Information Service* (STIS) a conclu que les données actuelles étaient trop limitées pour modifier les recommandations actuelles et que le paracétamol restait l'antalgique de choix en première intention pendant la grossesse mais que, par principe de précaution, tout traitement pharmacologique durant la grossesse devrait être d'utilisation parcimonieuse<sup>20</sup>.

#### Risque augmenté de cryptorchidie lors d'exposition au paracétamol durant la grossesse:

Un risque de cryptorchidie augmenté a été observé dans trois études lors d'exposition *in utero* à des analgésiques (paracétamol, ibuprofène ou Aspirine®)<sup>21-23</sup>. En 2010, une étude danoise a démontré une association entre cryptorchidie et utilisation de paracétamol durant le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, avec un risque légèrement supérieur lors d'exposition au paracétamol durant plus de 4 semaines<sup>22</sup>. L'analyse de registres de naissance danois et finnois a observé un risque légèrement augmenté lors d'une prise de paracétamol durant plus de 2 semaines dans la cohorte danoise, mais en revanche, une absence d'augmentation de ce risque dans la cohorte finnoise<sup>21</sup>. Une troisième étude hollandaise a montré un risque légèrement augmenté lors d'utilisation de paracétamol durant le 2<sup>ème</sup> trimestre<sup>23</sup>. Allant dans le sens des observations rapportées par ces études, une action anti-androgénique est imputée au paracétamol à doses élevées sur un modèle animal<sup>21</sup>.

Une augmentation du risque de cryptorchidie est donc observée de manière variable avec des résultats à la limite d'être statistiquement significatifs. Il convient donc d'interpréter ces données avec prudence.

#### Risque augmenté d'asthme lors d'exposition au paracétamol durant la grossesse ou en bas-âge:

Plusieurs études ont suggéré une association entre l'exposition au paracétamol *in utero* ou chez l'enfant en bas-âge et un risque augmenté d'asthme, de rhinite allergique, d'eczéma et/ou de «wheezing»<sup>24-27</sup>. Une méta-analyse récente reprenant ces résultats évalue

l'augmentation du risque d'asthme lors d'exposition au paracétamol durant la grossesse avec un *odds ratio* à 1.39 [CI (95%) 1.01–1.91] et à 1.15 [CI (95%) 1.00–1.31] lors d'exposition en bas-âge (< 6 mois). L'association observée entre exposition au paracétamol durant les phases précoces de la grossesse et risque d'asthme est très variable selon les études. Les infections des voies respiratoires apparaissent cependant comme un facteur confondant non négligeable lors d'exposition durant la période infantile avec un *odds ratio* diminuant à 1.06 [CI(95%) 0.92-1.22] après ajustement pour ce facteur. Les auteurs concluent que ces résultats sont actuellement insuffisants pour conclure à un risque augmenté d'asthme lors d'exposition *in utero* ou dans l'enfance au paracétamol<sup>28)</sup>.

#### **Ibuprofène et risque augmenté d'infections invasives à Streptocoques β-hémolytiques du Groupe A:**

La fasciite nécrosante est une atteinte invasive par des streptocoques β-hémolytiques du groupe A. Une varicelle récente est un facteur de risque de fasciite nécrosante chez l'enfant de moins de 10 ans. Une suspicion d'association entre AINS et risque d'infections invasives à streptocoques du Groupe A fait suite à la publication en 1966 de 3 cas d'adultes exposés à l'indométhacine présentant des infections invasives (arthrites septiques à *Staphylococcus aureus* ou mycobactérie)<sup>29)</sup>. En 1995, la polémique fut ravivée par 14 cas pédiatriques de fasciite nécrosante au décours d'une varicelle, dont un tiers des enfants étaient exposés à l'ibuprofène<sup>30)</sup>. L'étude la plus robuste à ce sujet est une étude cas-témoins portant sur 19 enfants avec fasciite nécrosante dans les 3 semaines suivant une varicelle comparés à 29 enfants avec infection des tissus mous (mais pas une fasciite nécrosante). Cette étude observait une utilisation augmentée d'ibuprofène dans le groupe avec fasciite nécrosante<sup>31)</sup>. Les hypothèses physiopathologiques évoquées sont une dissimulation du début des symptômes par l'ibuprofène, entraînant un retard diagnostique et peut-être une exacerbation de la sévérité de l'atteinte soit par inhibition de la fonction leucocytaire ou par une augmentation de la production de cytokines inflammatoires<sup>31)</sup>. Les modèles animaux de fasciite nécrosante montrent une évolution discordante sous AINS, ne permettant pas de clarifier la question<sup>32)–34)</sup>. Les données disponibles à ce jour restent insuffisantes pour conclure, mais l'attitude habituellement recommandée

est de déconseiller l'usage d'AINS lors de varicelle mais également lors d'autres infections des tissus mous.

#### **Ibuprofène et risque d'empyème pleural:**

Une augmentation de l'incidence de l'empyème pleural est observée depuis la fin du 20<sup>ème</sup> siècle dans la population pédiatrique, ceci indépendamment de l'incidence des pneumonies. Une étude écossaise a estimé l'incidence des empyèmes pleuraux à 37 cas par million d'enfants-année en 2005 alors qu'elle était de <10 par million d'enfants-année en 1998. Cette augmentation concernerait en particulier les enfants de 1–4 ans<sup>35)</sup>. Les raisons de cette augmentation ne sont actuellement pas élucidées, un changement de pathogénie ou de la susceptibilité de l'hôte sont évoqués. Les facteurs de risque d'empyème pleural comprennent: le sérotype I du *Streptococcus pneumoniae* (actuellement contenu dans le vaccin Prevenar 13<sup>®</sup>), un antécédent de varicelle récente (< 1 mois), l'utilisation d'antibiotiques comme la ceftriaxone et l'utilisation d'ibuprofène avant l'admission<sup>36)</sup>. L'ibuprofène a pour cette raison été invoqué comme facteur potentiellement causal d'empyème pleural. Une étude prospective montre une faible association, statistiquement non significative, entre le développement d'un empyème pleural et l'utilisation d'ibuprofène avant l'admission avec un *odds ratio* à 1.94 [CI (97.5%) 0.80–3.18]. La plus importante utilisation d'ibuprofène dans le groupe avec empyème pleural est certainement expliquée par une fièvre plus prononcée. Un impact négatif d'un contrôle trop strict de la fièvre sur la réponse immunitaire physiologique de l'organisme contre l'infection est évoqué par les auteurs de cette étude<sup>37)</sup>.

Une augmentation de l'incidence de pneumonies nécrosantes est également observée depuis 2 décennies. L'ibuprofène n'y a pas été associé à ce jour; l'augmentation de la virulence du *Streptococcus pneumoniae* semble en revanche y contribuer<sup>38)</sup>.

Avec ces éléments, il n'est guère possible de tirer des conclusions et de modifier la prise en charge actuelle des enfants avec pneumonie. Il convient néanmoins de suivre les recommandations du traitement de la fièvre et de préférer une monothérapie par paracétamol en première intention, par principe de prudence.

Finalement, il est également fait mention dans la littérature d'un possible impact du paracé-

tamol et de l'ibuprofène sur le développement de déséquilibres immunitaires chez l'enfant de par une altération des mécanismes de maturation immunitaire et de tolérance à des antigènes alimentaires<sup>39), 40)</sup>. Comme pour les controverses citées précédemment, il n'y a actuellement pas de données suffisantes pour tirer des conclusions.

## **Conclusion**

Le paracétamol et l'ibuprofène ont une utilisation très libéralisée qui échappe en partie au contrôle du pédiatre. Un rappel de principes de prudence s'applique toutefois à ces médicaments, comme à tous les autres, qui ne devraient être utilisés que lorsque leur indication a bien été établie. Ce rappel devrait être transmis aux parents afin d'éviter les expositions superflues.

Le traitement pharmacologique de la fièvre devrait être dicté par le confort de l'enfant avant tout et non par la recherche d'une température corporelle normale à tout prix. La combinaison de paracétamol et ibuprofène est à réserver aux enfants ne répondant pas à une monothérapie. Une prophylaxie fébrifuge systématique lors de vaccination n'est pas indiquée.

Concernant les diverses controverses abordées, la seule recommandation à en retenir est probablement de déconseiller les AINS comme l'ibuprofène lors de varicelle ou d'infections des tissus mous. Il n'y a en revanche pas lieu actuellement pas modifier la prise en charge des enfants en ce qui concerne les risques d'hyperactivité, de cryptorchidie et d'asthme associés au paracétamol, ni le risque d'empyème pleural associé à l'ibuprofène.

## **Références**

- 1) Smith, H.S., Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. *Pain Physician*, 2009. 12(1): 269–80.
- 2) Björnsson, G.A., H.R. Haanaes, and L.A. Skoglund, A randomized, double-blind crossover trial of paracetamol 1000 mg four times daily vs ibuprofen 600 mg: effect on swelling and other postoperative events after third molar surgery. *Br J Clin Pharmacol*, 2003. 55(4): 405–12.
- 3) Rao, P. and E.E. Knaus, Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharm Sci*, 2008. 11(2): 81s–110s.
- 4) Marzuillo, P., S. Guarino, and E. Barbi, Paracetamol: a focus for the general pediatrician. *Eur J Pediatr*, 2014. 173(4): 415–25.
- 5) Gibb, I.A. and B.J. Anderson, Paracetamol (acetaminophen) pharmacodynamics: interpreting the plasma concentration. *Arch Dis Child*, 2008. 93(3): 241–7.
- 6) Har-Even, R., et al., Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of ibuprofen in pediatric patients

- and antipyretic effect: Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling analysis. *J Clin Pharmacol*, 2014. 54(9): 1023–30.
- 7) Diezi, M., Fièvre et paracétamol chez l'enfant. *Paediatrica*, 2014. 25(5): 29–31.
  - 8) Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics*, 2008. 121(6): 1281–6.
  - 9) Wong, T., et al., Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. *Evid Based Child Health*, 2014. 9(3): 675–729.
  - 10) NICE, Guidelines. Feverish illness in children: assessment and initial management in children younger than 5 years. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg160/chapter/1-recommendations>.
  - 11) Perrott, D.A., et al., Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2004. 158(6): 521–6.
  - 12) Prymula, R., 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(9698): 1339–50.
  - 13) Das, R.R., I. Panigrahi, and S.S. Naik, The effect of prophylactic antipyretic administration on post-vaccination adverse reactions and antibody response in children: a systematic review. *PLoS One*, 2014. 9(9): e106629.
  - 14) Terrin, G., et al., Paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2015.
  - 15) Debley, J.S., et al., The prevalence of ibuprofen-sensitive asthma in children: a randomized controlled bronchoprovocation challenge study. *J Pediatr*, 2005. 147(2): 233–8.
  - 16) Liew, Z., et al., Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr*, 2014. 168(4): 313–20.
  - 17) Brandlistuen, R.E., et al., Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. *Int J Epidemiol*, 2013. 42(6): 1702–13.
  - 18) Thompson, J.M., et al., Associations between acetaminophen use during pregnancy and ADHD symptoms measured at ages 7 and 11 years. *PLoS One*, 2014. 9(9): e108210.
  - 19) Streissguth, A.P., et al., Aspirin and acetaminophen use by pregnant women and subsequent child IQ and attention decrements. *Teratology*, 1987. 35(2): 211–9.
  - 20) Winterfeld, U., Des doutes insuffisants pour changer nos pratiques. *Bulletin des médecins suisses*, 2015. 96(41): 1494–1495.
  - 21) Kristensen, D.M., et al., Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. *Hum Reprod*, 2011. 26(1): 235–44.
  - 22) Jensen, M.S., et al., Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism. *Epidemiology*, 2010. 21(6): 779–85.
  - 23) Snijder, C.A., et al., Intrauterine exposure to mild analgesics during pregnancy and the occurrence of cryptorchidism and hypospadias in the offspring: the Generation R Study. *Hum Reprod*, 2012. 27(4): 1191–201.
  - 24) Bakkeheim, E., et al., Paracetamol in early infancy: the risk of childhood allergy and asthma. *Acta Paediatr*, 2011. 100(1): 90–6.
  - 25) Andersen, A.B.T., et al., Use of prescription paracetamol during pregnancy and risk of asthma in children: a population-based Danish cohort study. *Clin Epidemiol*, 2012. 4: 33–40.
  - 26) Beasley, R., et al., Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6–7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet*, 2008. 372(9643): 1039–48.
  - 27) Wickens, K., et al., The effects of early and late paracetamol exposure on asthma and atopy: a birth cohort. *Clin Exp Allergy*, 2011. 41(3): 399–406.
  - 28) Cheelo, M., et al., Paracetamol exposure in pregnancy and early childhood and development of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*, 2015. 100(1): 81–9.
  - 29) Solomon, L., Activation of latent infection by indomethacin: a report of three cases. *Br Med J*, 1966. 1(5493): 961–2.
  - 30) Brogan, T.V., et al., Group A streptococcal necrotizing fasciitis complicating primary varicella: a series of fourteen patients. *Pediatr Infect Dis J*, 1995. 14(7): 588–94.
  - 31) Zerr, D.M., et al., A case-control study of necrotizing fasciitis during primary varicella. *Pediatrics*, 1999. 103(4 Pt 1): 783–90.
  - 32) Bryant, A.E., et al., The roles of injury and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the development and outcomes of severe group A streptococcal soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis*, 2015. 28(3): 231–9.
  - 33) Weng, T.C., et al., Ibuprofen worsens *Streptococcus pyogenes* soft tissue infections in mice. *J Microbiol Immunol Infect*, 2011. 44(6): p. 418–23.
  - 34) Guibal, F., et al., Effects of diclofenac on experimental streptococcal necrotizing fasciitis (NF) in rabbit. *Arch Dermatol Res*, 1998. 290(11): p. 628–33.
  - 35) Roxburgh, C.S., et al., Trends in pneumonia and empyema in Scottish children in the past 25 years. *Arch Dis Child*, 2008. 93(4): p. 316–8.
  - 36) Byington, C.L., et al., An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations. *Clin Infect Dis*, 2002. 34(4): 434–40.
  - 37) Elemraid, M.A., et al., Risk factors for the development of pleural empyema in children. *Pediatr Pulmonol*, 2015. 50(7): 721–6.
  - 38) Hsieh, Y.C., et al., Increase in fitness of *Streptococcus pneumoniae* is associated with the severity of necrotizing pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*, 2015. 34(5): 499–505.
  - 39) Langhendries, J.P., [Paracetamol (acetaminophen) use in neonatology: a (re)appreciation of an old drug]. *Arch Pediatr*, 2015. 22(10): 1064–71.
  - 40) Langhendries, J.P., et al., [Prostaglandins and the immune response at the intestinal submucosal level. A potential site for interference with the repeated use of paracetamol and ibuprofen at a young age?]. *Arch Pediatr*, 2015. 22(3): 311–9.

### Correspondance

Kim Dao

Division de Pharmacologie clinique

Service de Biomédecine

Rue du Bugnon 17

1011 Lausanne – CHUV

[kim.dao@chuv.ch](mailto:kim.dao@chuv.ch)

*Les auteurs certifient qu'aucun soutien financier ou autre conflit d'intérêt n'est lié à cet article.*