



HAL
open science

Bénéfices et risques de l'ibuprofène chez les enfants fébriles : revue systématique de la littérature en vue de la réalisation d'un outil écrit d'information à destination des parents

Nicolas Faisantieu

► To cite this version:

Nicolas Faisantieu. Bénéfices et risques de l'ibuprofène chez les enfants fébriles : revue systématique de la littérature en vue de la réalisation d'un outil écrit d'information à destination des parents. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02318568

HAL Id: dumas-02318568

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02318568v1>

Submitted on 17 Oct 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ de CAEN - NORMANDIE

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2019

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 11 juin 2019

par

M.Faisantieu Nicolas

Né le 22 avril 1989 à Vélizy-Villacoublay (78)

TITRE DE LA THÈSE :

**Bénéfices et risques de l'ibuprofène chez les enfants
fébriles : revue systématique de la littérature en vue
de la réalisation d'un outil écrit d'information à
destination des parents**

Président : Monsieur le Professeur BUSTANY Pierre

Membres : Madame le Docteur DUPONT Claire

Monsieur le Docteur ALEXANDRE Joachim

Monsieur le Docteur KOWALSKI Vincent, directeur de thèse

Année Universitaire 2018/2019**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	COQUEREL Antoine	Pharmacologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
M.	DERLON Jean-Michel <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small>	Neurochirurgie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M.	DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M.	DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme	ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie

M.	ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme	FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M.	FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M.	GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M.	GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme	GUTTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M.	HAMON Martial	Cardiologie
Mme	HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M.	HANOUS Jean-Luc	Anesthésiologie et réa. médecine péri-opératoire
M.	HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	HURAU de LIGNY Bruno <i>Éméritat jusqu'au 31/01/2020</i>	Néphrologie
M.	ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M.	JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme	JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M.	JOUBERT Michael	Endocrinologie
Mme	KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M.	LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme	LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M.	LEPORRIER Michel <i>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</i>	Hématologie
M.	LEROY François	Rééducation fonctionnelle
M.	LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M.	MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M.	MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M.	MARTINAUD Olivier	Neurologie
M.	MAUREL Jean	Chirurgie générale
M.	MILLIEZ Paul	Cardiologie
M.	MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M.	NORMAND Hervé	Physiologie
M.	PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme	PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M.	QUINTYN Jean-Claude	Ophtalmologie
M.	RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M.	REZNIK Yves	Endocrinologie
M.	ROD Julien	Chirurgie infantile
M.	ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme	THARIAT Juliette	Radiothérapie
M.	TILLOU Xavier	Urologie
M.	TOUZÉ Emmanuel	Neurologie

M. TROUSSARD Xavier	Hématologie
Mme VABRET Astrid	Bactériologie – Virologie
M. VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M. VIADER Fausto	Neurologie
M. VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS A TEMPS PLEIN

M. VABRET François	Addictologie
---------------------------	--------------

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M. de la SAYETTE Vincent	Neurologie
Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
Mme LESCURE Pascale	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme LELEU Solveig	Anglais
--------------------------	---------

Année Universitaire 2018 / 2019**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS
HOSPITALIERS**

M. ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M. BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M. BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M. COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M. CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme DEBRUYNE Danièle <i>Éméritat jusqu'au 31/03/2019</i>	Pharmacologie fondamentale
Mme DERLON-BOREL Annie <i>Éméritat jusqu'au 31/03/2020</i>	Hématologie
Mme DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme DUPONT Claire	Pédiatrie
M. ÉTARD Olivier	Physiologie
M. GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M. GRUCHY Nicolas	Génétique
M. GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
M. HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M. ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M. LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme LEPORRIER Nathalie <i>Éméritat jusqu'au 31/10/2020</i>	Génétique
Mme LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M. LUBRANO Jean	Chirurgie générale
M. MITTRE Hervé	Biologie cellulaire

M.	REPESSE Yohann	Hématologie
M.	SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M.	TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M.	VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme	ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M.	COUETTE Pierre-André (fin 31/08/19)	Médecine générale
Mme	DE JAEGHER-NOEL Sophie (fin 31/08/2021)	Médecine générale
M.	LE BAS François (fin 31/08/19)	Médecine générale
M.	SAINMONT Nicolas (fin 31/08/19)	Médecine générale

Remerciements

A Monsieur le Professeur Bustany, qui m'a fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie d'avoir évalué mon travail.

Aux membres du jury pour avoir pris le temps et lire et juger ce travail.

A mon directeur de thèse, le Dr Vincent Kowalski, pour avoir fait émerger ce sujet de recherche en ayant pris le temps de comprendre mes centres d'intérêt en la matière. Merci pour ton soutien, ta rigueur, ton expérience sans lesquels je n'aurais pas pris autant de plaisir à rédiger ma thèse. Avoir eu la chance de travailler 6 mois à tes côtés restera ma plus belle expérience professionnelle de jeune médecin.

A Madame le Dr Jonville-Béra du Centre Régional de Pharmacovigilance du Val de Loire, pour avoir pris le temps de me répondre longuement au téléphone et pour m'avoir fait part de son abstract.

Au Docteur Benoît Soulié, pour ta lecture et pour toutes les discussions enrichissantes que nous avons pu avoir (et que, je l'espère, nous aurons encore) ensemble. Merci de m'avoir fait si bien sortir de mes certitudes.

Au Docteur Arnaud Philippe, pour sa sympathie et ses anecdotes toujours pertinentes sur ses patients.

A Madame Pelletier-Guichard, chargée de traitement documentaire et de gestion de collection à la bibliothèque Madeleine Brès, pour son aide précieuse au cours de ce travail.

Aux Docteurs Pascale et Michel Arnould, pour m'avoir les premiers fait découvrir, lorsque j'étais jeune externe, la richesse du métier de médecin généraliste.

Au Docteur Denis Bougault, pour sa bienveillance dont je garderai un merveilleux souvenir.

Aux équipes soignantes du Centre Hospitalier de Bayeux :

- au service de médecine 2 pour m'avoir accompagné lors de mon tout premier semestre d'internat (un grand merci à Avran, mon co-interne ainsi qu'aux Docteurs Abdou et Mauger, qui ont supporté nos maladresses !)

- au service des urgences pour m'avoir soutenu lors de ce stage que je redoutais.

- au service de pédiatrie pour m'avoir fait confiance et fait aimer cette discipline si essentielle à ma pratique (un grand merci aux Docteurs Bessière, Marie, Lalange, Trémel pour ce semestre et pour tous les « gourmands » !)

A l'équipe paramédicale du service de médecine générale du CHR Clémenceau, pour votre bonne humeur et votre professionnalisme tous deux admirables.

A Loïc, pour tous les bons moments partagés depuis le début de notre internat.

A Lionel, pour notre amitié qui dure maintenant depuis presque 15 ans et pour m'avoir fait l'honneur, avec ton épouse, Sarah, d'être le parrain de votre fils.

A David, Yacine, Georges et Abdel, pour le zoo et tous les bons moments partagés ensemble.

A la République bananière, pour ce délire né pendant les études dont on se délecte encore aujourd'hui!

A la déesse Hathor et au Master Chèvre, parties intégrantes de nos nuits de révision.

A ma grand-mère Pottolo, dont l'altruisme et la générosité ne sont certainement pas étrangers à mon choix de carrière. Merci pour toutes les belles valeurs que tu m'as transmises. Je pense fort à toi.

A mon père, pour m'avoir permis de réaliser ce rêve d'enfant. Tu m'as donné les moyens de m'épanouir tout au long de mes études et bien au-delà. Tes convictions m'ont toujours guidé et permis de trouver des repères dans ma vie personnelle et professionnelle.

Je t'aime papa.

A ma mère, pour ton amour et ton soutien sans faille depuis toujours. Ma réussite est aussi la tienne. Quel bonheur de te voir désormais si épanouie en tant que grand-mère !
Je t'aime maman.

A ma belle-mère, Nathalie, pour ta générosité et toute la confiance que tu m'as accordée depuis que je connais Charlotte.

A ma belle-famille, pour leur accueil en terre (désormais un peu moins) inconnue de Normandie.

A Charlotte, mon épouse. Tu as traversé bien des tourments pour devenir la si belle personne que je connais et avec qui j'ai la chance de partager ma vie. Tu me comprends mieux que quiconque et tu as toujours su me réconforter dans les moments les plus difficiles. Être parent avec toi est ma plus grande fierté.
Je t'aime.

A ma fille, Capucine, qui un jour lira peut-être ces lignes et saura alors qu'elle est ma plus belle réussite.

Abréviations (classées par ordre alphabétique)

AFFSAPS : Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé
AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMSTAR : assessment of multiple systematic reviews
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
CJP : critère(s) de jugement primaire(s)
CJS : critère(s) de jugement secondaire(s)
CRPV : centre régional de pharmacovigilance
DMS : différence moyenne standardisée
ECR : essai contrôlé randomisé
FDA : Food and drug administration
HAS : Haute autorité de santé
IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %
IPTM : infection de la peau et des tissus mous
MeSH : medical subject heading
NCCPC : non communicating children's pain checklist
NICE : National institute for health and care excellence
OMA : otite moyenne aiguë
OMS : Organisation mondiale de la santé
OR : odds ratio
ORa : odds ratio ajusté
RBP : recommandations de bonne pratique
RR : risque relatif
SBHA : streptocoque bêta-hémolytique du groupe A
SGA : streptocoque du groupe A
T° : température
VS : versus

Index des figures, tableaux et annexes

Index des figures

Figure 1 : flow chart	9
Figure 2 : origine des articles de la sélection initiale	11
Figure 3 : origine des articles inclus	12

Index des tableaux

Tableau 1 : références retenues	10
Tableau 2 : caractéristiques des revues incluses	13
Tableau 3 : évaluation de la qualité des revues systématiques incluses à l'aide de la grille de lecture AMSTAR 2	16
Tableau 4 : résultats concernant les bénéfices de l'ibuprofène par rapport au paracétamol seul ou à un placebo sur la fièvre	17
Tableau 5 : résultats concernant les bénéfices d'un traitement alternant ou combinant l'ibuprofène avec le paracétamol par rapport à l'ibuprofène seul	20
Tableau 6 : résultats concernant les effets indésirables de l'ibuprofène par rapport au paracétamol ou à un placebo ou à un traitement alternant ou combinant paracétamol et ibuprofène	23
Tableau 7 : conclusions des auteurs des revues systématiques incluses	26
Tableau 8 : AINS et IPTM	31
Tableau 9 : AINS et complications suppuratives des pneumonies communautaires	32

Index des annexes

Annexe 1 : grille de lecture	
Annexe 2 : grille d'évaluation méthodologique AMSTAR 2	
Annexe 3 : niveaux de preuve et grades de recommandations	
Annexe 4 : échelle NCCPC (« <i>non communicating children's pain checklist</i> »)	
Annexe 5 : modèle de <i>Drug Facts Box</i> utilisé	
Annexe 6 : <i>Drug Facts Box</i> proposée	

SOMMAIRE

I - Introduction.....	1
II - Matériel et Méthodes de la revue systématique de la littérature.....	2
A - Méthodes de recherche et de sélection des articles.....	2
B - Critères d'inclusion et d'exclusion des articles.....	2
1 - Critères d'inclusion.....	2
2 - Critères d'exclusion.....	3
C - Equations de recherche.....	3
1 - Choix des mots clés.....	3
2 - Description par moteur de recherche.....	3
a - Interrogation de Pubmed.....	3
b - Interrogation d'Embase.....	4
c - Interrogation de Cochrane.....	5
d - Interrogation du site de la Haute autorité de santé (HAS).....	5
e - Interrogation du site de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).....	5
f - Interrogation de Prescrire.....	5
D - Sélection des articles et extraction des données.....	6
1 - Mode de sélection des articles.....	6
2 - Analyse de la qualité des articles sélectionnés.....	6
a - Extraction des données.....	6
b - Qualité intrinsèque de l'étude.....	6
3 - Critère de jugement principal.....	7
III - Résultats.....	7
A - Répartition des articles selon les bases de données consultées.....	11
1 - Origine des articles de la sélection initiale.....	11
2 - Origine des articles inclus.....	12
B - Résultats et recommandations des guides de pratique cliniques retenus.....	27
1 - Ibuprofène versus paracétamol.....	27
2 - Ibuprofène versus traitement alterné ou combiné.....	28
3 - Synthèse des recommandations (voir annexe 3).....	29
C - Données issues du document de l'ANSM.....	30
1 - Données de la banque nationale de pharmacovigilance (BNPV).....	31

2 - Données de la bibliographie (Pubmed).....	31
3 - Données des études expérimentales.....	32
4 - Conclusions du rapport.....	32
D - Données issues du document de la HAS retenu.....	33
IV - Discussion.....	36
A - Synthèse et interprétation des résultats.....	36
1 - Concernant les bénéfiques.....	36
a - Ibuprofène versus placebo.....	36
b - Ibuprofène versus paracétamol.....	37
c - Ibuprofène ou paracétamol (monothérapie) versus traitement alterné.....	38
d - Ibuprofène ou paracétamol (monothérapie) versus traitement combiné.....	39
2 - Concernant les effets indésirables.....	40
a - Ibuprofène versus placebo.....	40
b - Ibuprofène versus paracétamol.....	40
c - Ibuprofène (ou paracétamol) versus traitement combiné ou alterné.....	41
d - Données des études épidémiologiques.....	41
B - Comparaison aux guides de pratique clinique en vigueur.....	43
C - Forces et limites de notre travail.....	44
D - Perspectives.....	45
V - Conclusion.....	46
VI - Elaboration de la <i>Drug Facts Box</i>	47
VII - Bibliographie.....	48
VIII - Annexes.....	

I - Introduction

L'information sur le médicament, qu'il soit en vente libre ou sur ordonnance, devrait être un modèle de communication envers les patients. Malheureusement, ce n'est pas le cas.

En France, l'accès sur internet aux données concernant un médicament se fait par l'intermédiaire de la base de données publique des médicaments¹ qui, pour chaque spécialité médicamenteuse, permet l'accès à une « fiche info », aux résumés des caractéristiques du produit (RCP) et à la notice du produit (telle que contenue dans la boîte du médicament). Cette notice, comme le dénonce Thomas Goetz dans sa présentation orale², est difficilement compréhensible pour la plupart des patients, qui très souvent ne se donnent pas la peine de la lire, notamment car sa présentation n'incite pas à sa lecture. De plus, les données présentées ne font pas état des bénéfices réels pouvant être apportés au patient tandis que les données sur les effets indésirables se résument en une liste plutôt exhaustive mais dépourvue de données chiffrées.

Pour rendre compréhensibles les données sur le médicament, Lisa Schwartz et Steven Woloshin ont développé aux Etats-Unis le concept de « *Drug Facts Box* »³ ou boîte factuelle sur le médicament. Elle consiste en un résumé, sous forme de tableau, de données chiffrées sur les bénéfices et les risques d'un médicament pour une indication donnée. Une série d'études comprenant des essais randomisés à l'échelle nationale aux Etats-Unis démontre que la plupart des patients comprennent les informations sur les médicaments présentées sous forme de « *Drug Facts Box* »⁴⁻⁸.

Bien que la fièvre soit un processus adaptatif normal et même bénéfique en réponse à une agression extérieure, souvent d'origine infectieuse, elle est source d'inquiétude aussi bien chez les parents que chez les soignants (on parle parfois de « phobie de la fièvre ») et entraîne donc très souvent une délivrance médicamenteuse.

L'ibuprofène est un des médicaments les plus vendus en officine, aussi bien sur prescription médicale qu'en vente libre. En France, l'ibuprofène représente environ 25 % du total des prescriptions d'antipyrétiques chez l'enfant et a vu son utilisation considérablement progresser ces dernières années⁹.

L'objectif de ce travail de thèse est de proposer une « *Drug Facts Box* » sur l'ibuprofène dans l'indication « fièvre chez l'enfant » à partir de données issues d'une revue des revues systématiques de la littérature sur le sujet (« *overview* »).

II - Matériel et Méthodes de la revue systématique de la littérature

A - Méthodes de recherche et de sélection des articles

Une revue systématique des revues (« *overview* ») a été conduite d'octobre à novembre 2018. Le protocole de recherche a été élaboré au préalable.

Les bases de données médicales utilisées ont été MEDLINE/Pubmed, Embase et The Cochrane Library.

Des documents officiels élaborés par les autorités françaises nationales compétentes en matière de santé et de médicament (HAS et ANSM) ont été recherchés, tout comme les documents de la FDA avaient été recherchés par les concepteurs de la « *Drug Facts Box* ».

Les données de la revue Prescrire ont également été recherchées.

Ce travail a permis, dans un second temps, la réalisation d'une « *Drug Facts Box* » à partir des données recueillies, dont la méthode de réalisation sera détaillée plus loin.

B - Critères d'inclusion et d'exclusion des articles

1 - Critères d'inclusion

Population : cette revue s'intéressait aux enfants fébriles ou atteints de pathologies pouvant occasionner une fièvre, âgés de 0 à 18 ans.

Intervention : les patients devaient recevoir de l'ibuprofène par voie orale.

Compareur : les études incluses devaient comparer l'ibuprofène soit à un placebo soit au paracétamol (seul ou en association avec l'ibuprofène).

Résultats : les résultats des études incluses devaient fournir des données chiffrées sur les effets de l'ibuprofène sur la fièvre (par exemple : vitesse de défervescence thermique, amplitude de défervescence thermique, durée du maintien de l'apyrexie, confort de l'enfant...) ou sur ses effets indésirables.

Langues : les articles devaient être publiés en anglais ou en français.

Date de publication : aucune limite n'a été appliquée à notre recherche.

Types d'article : les articles inclus pouvaient être des revues systématiques de la littérature avec ou sans méta-analyse, des recommandations ou guides de pratique clinique ou synthèses de commission d'évaluation des agences sanitaires françaises compétentes (HAS et ANSM).

2 - Critères d'exclusion

Population et interventions :

- les articles traitant d'enfants atteints de pathologies spécifiques graves (exemples : persistance du canal artériel, mucoviscidose, tumeur cérébrale, polyarthrite rhumatoïde, arthrite chronique juvénile...) : afin d'exclure un effet spécifique de l'ibuprofène qui le rendrait différemment efficace dans ces pathologies ;
- les articles citant l'ibuprofène dans un contexte de vaccination : l'effet du vaccin pouvant potentiellement modifier l'effet de l'ibuprofène ;
- les articles citant l'ibuprofène utilisé dans un contexte opératoire (soins dentaires compris) : les médicaments anesthésiants pouvant impacter l'effet de l'ibuprofène.

C - Equations de recherche

1 - Choix des mots clés

La question de recherche bibliographique était : « quelles sont les données chiffrées disponibles sur l'efficacité et la sécurité de l'ibuprofène chez les enfants de 0 à 18 ans présentant de la fièvre? ».

L'équation de recherche bibliographique a été élaborée avec l'outil Pubmed puis adaptée ensuite aux différents moteurs de recherche des bases de données consultées.

Pour ouvrir le champ de recherche, l'ibuprofène a été choisi comme sujet principal et constituait un mot clé appartenant au répertoire MeSH (*medical subject headings*). Afin d'utiliser une méthodologie la plus proche possible de celle utilisée par les auteurs de la « *Drug Facts Box* » et pour atteindre un haut niveau de preuve, des limites ont été appliquées sur le type d'article :

- des revues systématiques de la littérature narrative ou quantitative (sans ou avec méta-analyse) ;
- des guides de pratiques cliniques et des documents fournis par les autorités de santé compétentes.

2 - Description par moteur de recherche

a - *Interrogation de Pubmed*

Mot clé MeSH : « *ibuprofen* » [MH]

Type d'étude : « *Meta-Analysis* » [PTYP], « *systematic* » [SB], « *Practice Guideline* » [PTYP]

L'équation de recherche a été rédigée en reliant les mots clés avec les opérateurs booléens adéquats.

Pubmed

« *Ibuprofen* » [Mesh] AND (*Meta-Analysis*[ptyp] OR *Practice Guideline*[ptyp] OR *systematic*[sb]) »

Les limites appliquées ont été sur la langue (anglais, français) et l'âge « *Child : birth-18 years* ».

b - Interrogation d'Embase

Cette base de données étant payante et d'accès très restreint, une journée à la bibliothèque interuniversitaire de santé de Paris (le 30 octobre 2018) a été nécessaire afin de pouvoir la consulter.

Les limites appliquées ont été sur la langue (anglais, français), les types d'articles (revues systématiques, méta-analyses), les recherches sur les humains, les âges (*Newborn : up to 1 month, Infant : 1 to 12 months, Child : 1 to 12 years or unspecified, Preschool child : 1 to 6 years, School child : 7 to 12 years, Adolescent : 13 to 17 years*).

Aucune limite de temps (période) n'a été appliquée.

La base Embase incluant Medline, celle-ci a pu être exclue grâce aux limites.

L'équation de recherche pour Embase était la suivante :

Embase

“*ibuprofen*’/de AND ([*systematic review*]/lim OR [*meta analysis*]/lim) AND ([*english*]/lim OR [*french*]/lim) AND ([*newborn*]/lim OR [*infant*]/lim OR [*child*]/lim OR [*preschool*]/lim OR [*school*]/lim OR [*adolescent*]/lim) AND [*humans*]/lim AND [*embase*]/lim”

c - Interrogation de Cochrane

- ti, ab, kw : title, abstract, keyword

L'équation de recherche adaptée pour consulter la Cochrane Library était la suivante :

Cochrane

(ibuprofen) : ti,ab,kw AND (child) : ti,ab,kw

d - Interrogation du site de la Haute autorité de santé (HAS)

HAS

« ibuprofène » ET « enfants » en « expression exacte » et dans le « texte intégral »

e - Interrogation du site de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

ANSM

« ibuprofène » ET « enfants »

La recherche a été effectuée sur l'onglet : « Rechercher sur l'ensemble du site de l'ANSM ».

f - Interrogation de Prescrire

Prescrire

« ibuprofène » en mot clé

La recherche a été restreinte aux « numéros mensuels » puis aux Premiers Choix Prescrire ; la rédaction de la revue nous ayant précisé que ceux-ci constituaient bien des revues systématiques nommées « synthèses méthodiques ».

D - Sélection des articles et extraction des données

1 - Mode de sélection des articles

Les articles ont été sélectionnés par moi-même, médecin généraliste remplaçant en première année post-internat, ayant reçu une formation à la lecture critique d'article complétée par des lectures personnelles au cours de mon cursus étudiant.

Aucun conflit d'intérêt n'était à déclarer.

Les articles ont été sélectionnés selon les critères définis, d'abord par lecture du titre et du résumé (les articles pour lesquels le résumé était indisponible étaient inclus si leur titre pouvait l'être) puis par exclusion des doublons puis par lecture du texte intégral.

Lors de la sélection sur la lecture des articles entiers, une première lecture de la partie « matériel et méthodes » a permis d'exclure les articles pour lesquels la méthodologie n'était pas adaptée. Puis les articles ont été lus dans leur totalité et n'ont été retenus que ceux qui présentaient des données chiffrées intéressant notre sujet de recherche.

Les documents provenant de la HAS et de l'ANSM ont été sélectionnés par le titre puis par lecture de leur texte intégral, étant donnée l'hétérogénéité de leur présentation.

Concernant les documents issus de la revue Prescrire, après sélection par le titre, l'intégralité du texte issu des « Premiers choix Prescrire » a été lue afin de les inclure ou non.

2 - Analyse de la qualité des articles sélectionnés

a - Extraction des données

Une grille de lecture a été élaborée afin d'extraire les données de chaque article (Annexe 1).

b - Qualité intrinsèque de l'étude

La qualité des revues systématiques retenues a été évaluée par l'auteur grâce à la grille de lecture en ligne « AMSTAR 2 » (assessment of multiple systematic reviews)¹⁰ permettant un classement en qualité faible, modérée ou haute des articles inclus (Annexe 2).

3 - Critère de jugement principal

La question de recherche était d'étudier les bénéfices et les risques de l'ibuprofène chez les enfants et adolescents âgés de 0 à 18 ans présentant de la fièvre. Les critères de jugement retenus dans les données étaient les critères intéressant la fièvre.

III - Résultats

La consultation des bases de données Pubmed, Embase et Cochrane, effectuée entre octobre et novembre 2018 a permis de trouver 156 références.

Après lecture des titres et des résumés (lorsqu'ils étaient disponibles) pour les articles trouvés sur Pubmed, Embase et Cochrane, 33 références ont été retenues puis 26 après exclusion des doublons : *Chiappini E. et al. 2017*¹¹ ; *Carson 2003*¹² ; *Pereira, Dagostini, et Pizzol 2012*¹³ ; *Jonville-Béra A.P. et al. 2017*¹⁴ ; *Kleijnen 2009*¹⁵ ; *Wong et al. 2013*¹⁶ ; *Narayan et al. 2017*¹⁷ ; *Perrott et al. 2004*¹⁸ ; *Pierce et Voss 2010*¹⁹ ; *Balzarín M. et al. 2011*²⁰ ; *Hartling L. et al. 2016*²¹ ; *Ziesenitz et al. 2017*²² ; *Chiappini et al. 2009*²³ ; *Angoulvant F. et Barbosa S. 2018*²⁴ ; *Kim et al. 2015*²⁵ ; *Cuzzolin L., Dal Cerè M., et Fanos V. 2001*²⁶ ; *Sjoukes et al. 2016*²⁷ ; *Jayawardena, Leyva, et Kellstein 2015*²⁸ ; *Southey, Soares-Weiser, et Kleijnen 2009*²⁹ ; *Purssell 2011*³⁰ ; *Wahba 2004*³¹ ; *Das R.R., Panigrahi I., et Naik S.S. 2014*³² ; *Carley 1999*³³ ; *Purssell 2002*³⁴ ; *Chiappini et al. 2012*³⁵ ; *de Martino et al. 2017*³⁶.

14 articles ont été exclus après lecture de la partie « matériels et méthodes ».

Parmi ceux-ci, 7 étaient des revues non systématisées de la littérature (*Carley 1999*³³ ; *Carson 2003*¹² ; *Cuzzolin L., Dal Cerè M., et Fanos V. 2001*²⁶ ; *de Martino et al. 2017*³⁶ ; *Jayawardena, Leyva, et Kellstein 2015*²⁸ ; *Purssell 2002*³⁴ ; *Wahba 2004*³¹), 1 article excluait les enfants présentant une température > 38°C (*Kim et al. 2015*²⁵). 1 article traitait de la fièvre en contexte vaccinal (*Das R.R., Panigrahi I., et Naik S.S. 2014*³²), 4 articles n'étaient disponibles que sous forme de résumés (*Angoulvant F. et Barbosa S. 2018*²⁴ ; *Balzarín M. et al. 2011*²⁰ ; *Jonville-Béra A.P. et al. 2017*¹⁴ ; *Ziesenitz et al. 2017*²²) et 1 article n'a pu être obtenu (*Kleijnen 2009*¹⁵, article indisponible en France après demande de prêt entre bibliothèques).

Parmi les 12 articles remplissant finalement les critères d'inclusion, 9 étaient des revues systématiques de la littérature avec ou sans méta-analyse (*Hartling L. et al. 2016*²¹ ; *Narayan*

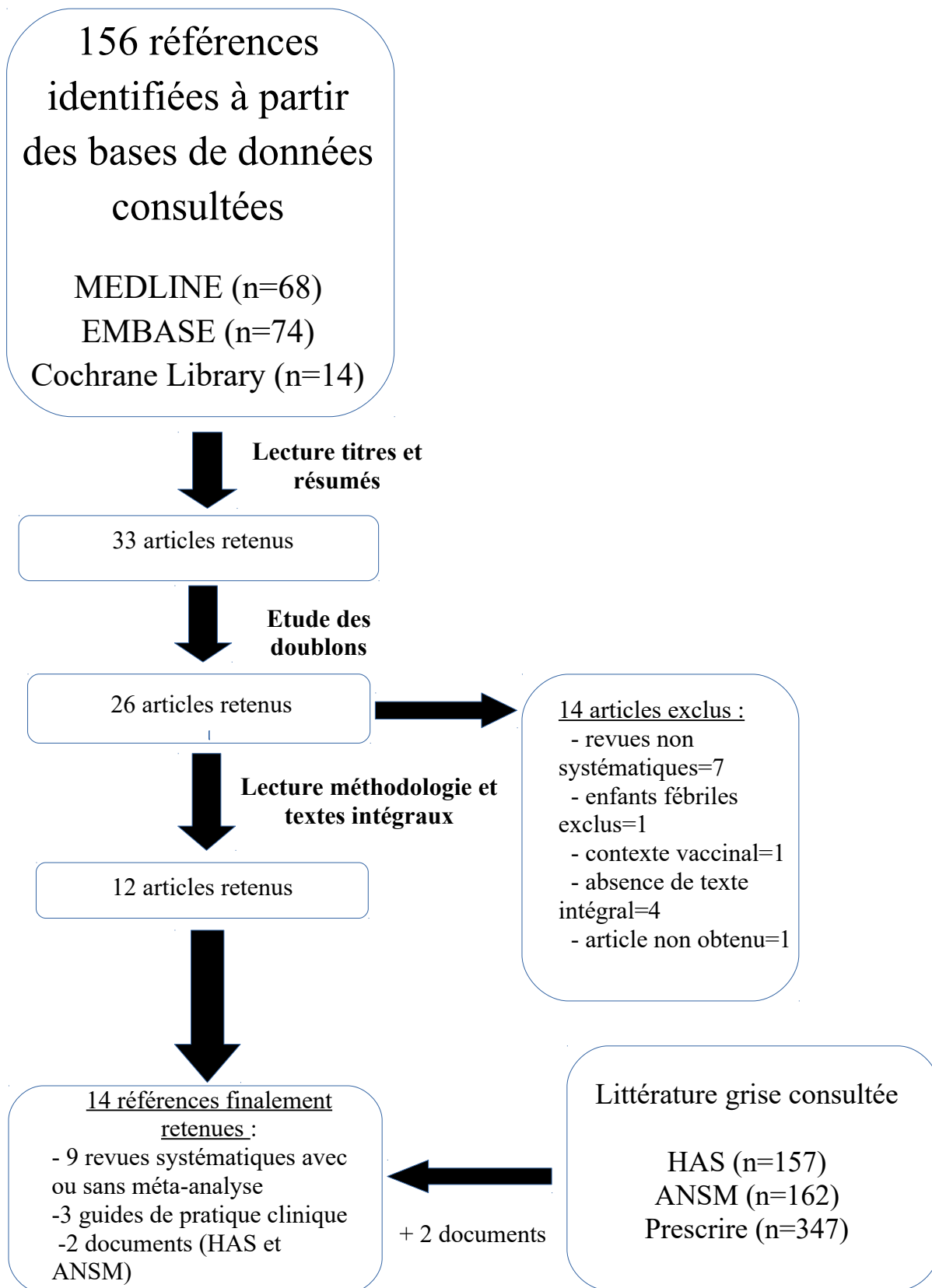
et al. 2017¹⁷ ; Pereira, Dagostini, et Pizzol 2012¹³ ; Perrott et al. 2004¹⁸ ; Pierce et Voss 2010¹⁹ ; Purssell 2011³⁰ ; Sjoukes et al. 2016²⁷ ; Southey, Soares-Weiser, et Kleijnen 2009²⁹ ; Wong et al. 2013¹⁶) et 3 étaient des guides de pratique clinique (Chiappini et al. 2017¹¹ ; Chiappini et al. 2009²³, Chiappini et al. 2012³⁵).

La recherche sur le moteur de recherche en ligne Prescrire a fourni 347 résultats. Aucun résultat issu de de cette recherche n'a pu être inclus par manque de données chiffrées répondant à notre question de recherche.

Les recherches sur les moteurs de recherche des sites internet de la HAS et de l'ANSM ont fourni respectivement 157 et 162 résultats et ont permis l'inclusion de deux documents :

- « Haute autorité de santé - Prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant : alternatives à la codéine »³⁷ ;
- « Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé – Compte rendu de séance de réunion du comité technique de Pharmacovigilance du 17 mai 2016 »³⁸.

Figure 1 : flow chart



Légendes : HAS = Haute autorité de santé ; ANSM = Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Tableau 1 : références retenues

N°	Auteur principal	Titre de l'article	Date	Revue de publication ou lien URL	Moteur(s) de recherche d'origine
1	ANSM	Réunion du comité technique de pharmacovigilance du 17 mai 2016 - CT012016043	2016	https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/daf518b6d9288723d3e192a9b513415c.pdf	ANSM
2	Chiappini	2016 update of the Italian pediatric society guidelines for management of fever in children	2017	Journal of Pediatrics	Embase
3	Chiappini	Management of fever in children : summary of the Italian pediatric society guidelines	2009	Clinical Therapeutics	Pubmed
4	Chiappini	Update of the 2009 Italian pediatric society guidelines about management of fever in children	2012	Clinical Therapeutics	Pubmed
5	Hartling	How safe are common analgesics for the treatment of acute pain for children? A systematic review	2016	Pain Research and Management	Embase
6	HAS	Prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant : alternatives à la codéine	2016	https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2010340/fr/prise-en-charge-medicamenteuse-de-la-douleur-chez-l-enfant-alternatives-a-la-codeine	HAS
7	Narayan	Effectiveness of paracetamol versus ibuprofen administration in febrile children : a systematic literature review	2017	Journal of Paediatrics and Child Health	Embase et Pubmed
8	Pereira	Alternating antipyretics in the treatment of fever in children : a systematic review of randomized clinical trials	2012	Jornal de Pediatria	Pubmed
9	Perrott	Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever : a meta-analysis	2004	Archives Of Pediatrics and Adolescent Medicine	Pubmed
10	Pierce	Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults : a meta-analysis and qualitative review	2010	Annals of Pharmacotherapy	Embase et Pubmed
11	Purssell	Systematic review of studies comparing combined treatment with paracetamol and ibuprofen, with either drug alone	2011	Archives of Disease in Childhood	Pubmed
12	Sjoukes	Paracetamol (acetaminophen) or non-steroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined, for pain relief in acute otitis media in children	2016	The Cochrane Database of Systematic Reviews	Cochrane et Pubmed
13	Southey	Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever	2009	Current Medical Research and Opinion	Pubmed
14	Wong	Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children	2013	The Cochrane Database of Systematic Reviews	Cochrane et Pubmed

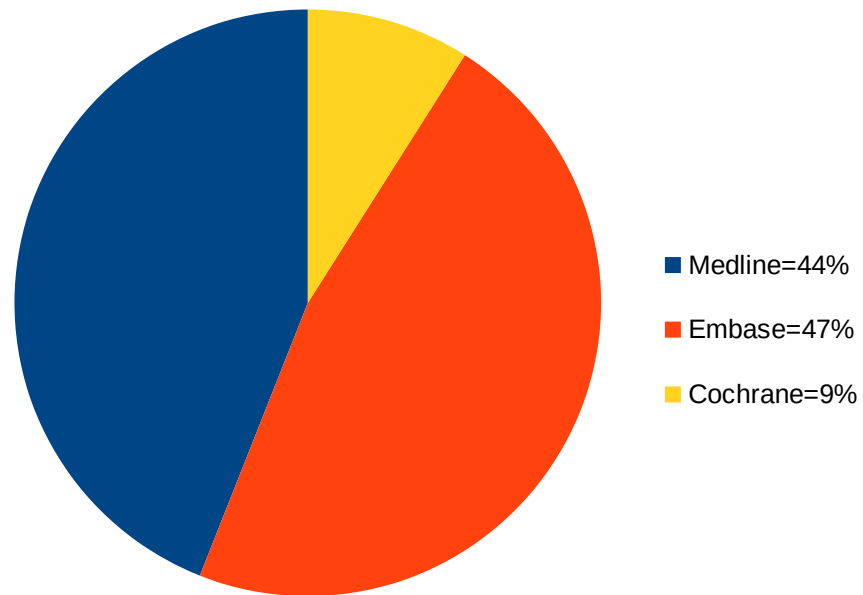
ANSM = Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; HAS = Haute autorité de santé

A - Répartition des articles selon les bases de données consultées

1 - Origine des articles de la sélection initiale

Initialement, 68 articles ont été sélectionnés à partir de Medline, 74 à partir d'Embase et 14 à partir de Cochrane.

Figure 2 : origine des articles de la sélection initiale



2 - Origine des articles inclus

Sur les 12 articles inclus et sélectionnés grâce à l'interrogation de ces trois bases de données, 10 l'ont été à partir de Medline, 3 à partir d'Embase et 2 à partir de Cochrane. Les articles retenus provenaient en majorité de Medline (10 articles soit 83% avec les recoupements). Embase qui comptait pour 47% des références étudiées n'a finalement fourni que 25% des articles sélectionnés (3 articles mais seulement 2 spécifiques à Embase puisque l'un d'entre eux était également présent dans la base Medline). Cochrane qui comptait pour 9 % des références étudiées a finalement fourni 17 % des articles sélectionnés (2 articles mais aucun n'était spécifique à Cochrane puisqu'ils étaient tous deux inclus dans la base Medline).

Figure 3 : origine des articles inclus

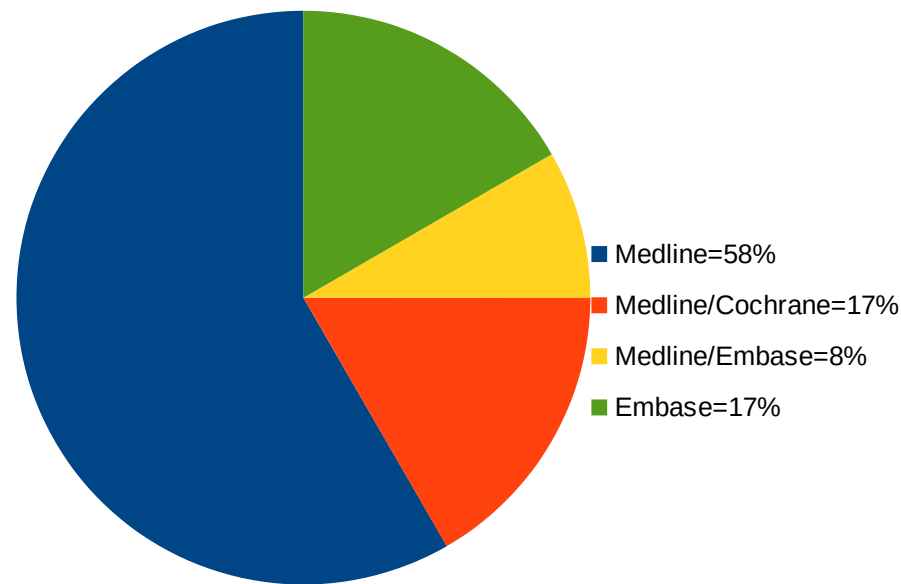


Tableau 2 : caractéristiques des revues incluses

Auteur, date	Objectif(s)	Type et nombre d'études incluses	Nombre total de participants	Critères de jugement pertinents	Qualité (selon AMSTAR 2)
Hartling, 2016	Comparer les profils de sécurité du paracétamol, des AINS et des opioïdes utilisés dans la douleur aiguë non chirurgicale chez les enfants de moins de 18 ans traités en ambulatoire.	23 études dont 17 ECR, 2 essais contrôlés non randomisés, 1 «case report», 1 enquête transversale, 1 «chart review» et 1 étude de cohorte prospective.	2300	Taux d'incidence des événements indésirables groupés en 9 catégories : nausées, vomissement, autres effets indésirables mineurs digestifs ¹ céphalée, somnolence, vertiges, autres symptômes mineurs évoquant une atteinte du SNC ² symptômes dermatologiques, symptômes respiratoires.	Faible
Narayan, 2017	Evaluer les preuves comparant le paracétamol à l'ibuprofène dans le traitement de la fièvre ou de l'inconfort lié à la fièvre chez les enfants âgés de 1 mois à 12 ans présentant une température comprise entre 37,5°C et 41°C.	8 ECR	1632	<ul style="list-style-type: none"> - Réduction de température à un temps donné après administration d'ibuprofène ou de paracétamol. - Aire sous la courbe de réduction de T° exprimée en valeur absolue par rapport au départ de 0 à 6h. - Temps pour obtenir l'apyrexie. - Pourcentage d'enfants apyrétiques à 1h et 4h après administration. - Nombre de minutes sans fièvre dans les 4 premières heures après administration. - Température moyenne à J1, J2, J3 entre bras de traitement. - Pourcentage d'enfants ayant un score d'irritabilité amélioré. - Score de la NCCPC. - Nombre d'enfants ayant un inconfort lié à la fièvre à 48h. 	Faible
Pereira, 2012	Résumer les preuves existantes concernant l'efficacité d'un traitement alternant le paracétamol et l'ibuprofène par rapport à une monothérapie chez des enfants fébriles de moins de 12 ans.	4 ECR	718	<ul style="list-style-type: none"> - Réduction de température à un temps donné. - Différence moyenne de température à un temps donné. - Réurrence de la fièvre à un temps donné. - Nombre d'enfants absents à l'infirmerie scolaire. - Amélioration du score moyen sur l'échelle NCCPC. 	Modérée

¹ Diarrhée, gastralgie, difficulté à avaler, sensation d'être mal à l'aise, malaise avec vomissement et diminution du débit urinaire, constipation, douleur abdominale, sécheresse buccale et autres symptômes digestifs non spécifiques.

² Etourdissement, agitation, convulsion, autres symptômes non spécifiques évoquant une atteinte du SNC.

Perrott, 2004	Résumer les études testant l'efficacité et la sécurité d'une dose unique de paracétamol et d'ibuprofène dans le traitement de la fièvre chez les enfants de moins de 18 ans.	17 ECR	1072 pour l'analyse d'efficacité et 1820 pour l'analyse de sécurité	<p>- <u>Pour l'efficacité</u> : différence moyenne de température entre médicament, exprimée en effet-taille, à 2, 4 et 6h après administration.</p> <p>- <u>Pour la sécurité</u> : risque relatif du nombre d'effets indésirables mineurs et majeurs de l'ibuprofène par rapport au paracétamol.</p>	Faible
Pierce, 2010	Evaluer l'efficacité et la sécurité de l'ibuprofène en tant qu'analgésique et antipyrétique, comparé au paracétamol, chez les enfants et les adultes.	<p>- 30 articles contenant des données d'efficacité dont 7 ECR permettant le calcul d'une différence moyenne standardisée.</p> <p>- 31 articles contenant des données sur les effets indésirables dont 19 ECR permettant le calcul d'un OR.</p>	Non communiqué	<p>- <u>Pour l'efficacité</u> : DMS estimée a 4h après administration entre paracétamol et ibuprofène (résultat > 0 équivaut a une température plus importante avec le paracétamol).</p> <p>- <u>Pour la sécurité</u> : proportion de sujets expérimentant au moins 1 effet indésirable et proportion expérimentant au moins 1 effet indésirable sévère.</p>	Faible
Pursell, 2011	Evaluer les preuves entourant l'utilisation combinée du paracétamol et de l'ibuprofène dans le traitement de la fièvre chez l'enfant.	7 ECR	94	<p>- <u>Effets sur la température</u> : chute moyenne de température à 1h en °C ; pourcentage d'enfants apyrétiques à 6-8h ; chute maximale de température ; température maximale moyenne à J1-J2-J3 en °C ; temps sans fièvre en minutes dans les 4 premières heures ; différence de température moyenne entre 3 et 6h après prise ; différence moyenne de température entre 1h et 6h après prise.</p> <p>- <u>Effets sur le confort de l'enfant</u> : proportion d'enfants jugés sans inconfort par les parents à 24h, 48h et 5 jours de l'inconfort de leur enfant ; évaluation par les parents à l'aide de la NCCPC.</p> <p>- <u>La mise en évidence de tout effet indésirable ou toxicité</u> : différences de valeurs de transaminases ; urémie ou créatininémie (fonctions rénale et hépatique 2 semaines après) ; nombre d'effets indésirables sévères ou de saignements gastro-intestinaux ; nombre de sujets expérimentant une diarrhée, un vomissement, une toux, froid au toucher, admission à l'hôpital.</p>	Modérée

Sjoukes, 2016	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluer l'efficacité du paracétamol ou des AINS, seuls ou combinés, comparés à un placebo ou l'absence de traitement dans le soulagement de la douleur dans l'OMA chez les enfants âgés de 6 mois à 16 ans. - Evaluer l'efficacité des AINS comparés au paracétamol dans l'OMA chez les enfants de la même tranche d'âge. 	3 ECR	327	<ul style="list-style-type: none"> - CJP : effets indésirables rapportés au paracétamol et/ou aux AINS comme une insuffisance rénale, une insuffisance hépatique, des symptômes ou hémorragies digestifs, des réactions d'hypersensibilité comme un érythème, une urticaire ou un choc anaphylactique. - CJS : durée moyenne de résolution de la fièvre ; proportion d'enfants fébriles à 24h, 48 à 72h et 4 à 7 jours ; nombre de complications sévères liées à l'OMA comme une mastoïdite ou une méningite. 	Haute
Southey, 2009	Comparer la sécurité et la tolérance de l'ibuprofène et du paracétamol l'un par rapport à l'autre, utilisés comme analgésique ou antipyrétique, chez les enfants âgés de 0 à 18 ans.	36 dont 24 ECR et 12 autres (case report incluant plus de 1000 patients ou études observationnelles contrôlées)	340 635	<ul style="list-style-type: none"> - Nombre d'effets indésirables sévères³. - Nombre d'effets indésirables ne requérant pas une hospitalisation⁴. - Nombre d'effets indésirables nécessitant l'arrêt du traitement. - Nombre de réactions systémiques rapportées aux médicaments⁵. 	Modérée
Wong, 2013	Evaluer l'efficacité et les effets indésirables de l'ibuprofène et du paracétamol en traitement combiné ou alterné, comparé à une monothérapie chez les enfants fébriles âgés de 0 à 18 ans.	6 ECR	915	<ul style="list-style-type: none"> - CJP : <ul style="list-style-type: none"> - mesures de l'inconfort de l'enfant incluant des scores de stress (NCCPC), le nombre de doses de médicament donné, le nombre de jours d'absence scolaire ou de garderie exprimé en DMS ; - proportion d'enfants fébriles à 1h, 4h et 6h après administration d'antipyrétique, exprimée en RR. - CJS : <ul style="list-style-type: none"> - nombre d'effets indésirables conduisant à une hospitalisation ; - nombre d'autres effets indésirables⁶. 	Modérée
<p><i>AINS = Anti-inflammatoires non stéroïdiens ; ECR = essais contrôlés randomisés ; SNC = système nerveux central ; °C = degrés Celsius ; T° = température ; NCCPC = non communicating children's pain checklist ; OMA = otite moyenne aiguë ; CJP = critère de jugement principal ; CJS = critères de jugement secondaires ; DMS = différence moyenne standardisée ; RR= risque relatif</i></p>					

3 Définis comme mortels, engageant le pronostic vital ou requérant une hospitalisation.

4 Asthme, effet indésirable cardio-vasculaire, douleur abdominale, saignement digestif, insuffisance rénale de toute cause et spécifiquement par néphrite interstitielle, hépatotoxicité, éruption cutanée, hypersensibilité ou hématotoxicité.

5 Nausées, bouffées de chaleur, éruption cutanée.

6 Symptômes digestifs, insuffisance hépatique ou rénale.

Tableau 3 : évaluation de la qualité des revues systématiques incluses à l'aide de la grille de lecture AMSTAR 2 (voir annexe 2)

Questions Revues	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Hartling, 2016	O	OP	O	O	O	O	OP	O	N	N	Pas de M-A	Pas de M-A	O	O	Pas de M-A	O
Narayan, 2017	O	OP	N	OP	O	N	OP	O	N	N	Pas de M-A	Pas de M-A	O	O	Pas de M-A	N
Pereira, 2012	O	OP	N	O	O	O	N	O	OP	N	Pas de M-A	Pas de M-A	O	O	Pas de M-A	O
Perrott, 2004	O	N	N	O	O	O	O	OP	N	N	O	N	O	O	N	N
Pierce, 2010	O	N	N	OP	N	N	N	OP	N	N	O	N	O	O	O	N
Purssell, 2011	O	N	N	OP	N	N	N	O	O	N	Pas de M-A	Pas de M-A	O	O	Pas de M-A	O
Sjoukes, 2016	O	O	O	O	O	O	OP	O	O	O	O	O	O	O	O	O
Southey, 2009	O	O	O	O	O	O	O	O	O	N	O	O	O	O	N	O
Wong, 2013	O	O	N	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O

O = oui ; OP = oui partiel ; N = non ; Pas de M-A = absence de méta-analyse conduite

Tableau 4 : résultats concernant les bénéfices de l'ibuprofène par rapport au paracétamol seul ou à un placebo sur la fièvre

Critères de jugement	Bras de traitement	Résultats	IC 95%	Valeur de p	Type d'analyse	Revue d'origine			
Différence moyenne de T° en effet taille à H2	Ibuprofène vs paracétamol	0,19	[0,05; 0,33]	NR	Méta-analyse	Perrott, 2004			
Différence moyenne de T° en effet taille à H4		0,31	[0,19; 0,44]						
Différence moyenne de T° en effet taille à H6		0,33	[0,19; 0,47]						
Différence moyenne standardisée de T° à H4		0,26	[0,10; 0,41]						
Proportion d'enfants fébriles à 24h	Ibuprofène	18%	RR=0,69 IC 95%=[0,24; 2,00]			NR	Méta-analyse	Sjoukes, 2016	
	Paracétamol	29%							
Proportion d'enfants fébriles à 48-72h	Ibuprofène	4%	RR=1,18 IC95%=[0,31; 4,44]						
	Paracétamol	3%							
Proportion d'enfants fébriles à 4-7 jours	Ibuprofène	5%	RR=2,75 IC95%=[0,12; 60,70]						
	Paracétamol	0%							
Proportion d'enfants fébriles à 48h	Ibuprofène	1,3%	RR=1,06 IC95%=[0,07; 16,57]						
	Placebo	1,4%							
Diminution de T° en °C à H1	Ibuprofène	0,92	NR	0,735	ECR				Narayan, 2017
	Paracétamol	0,95		0,39					
	Ibuprofène	1,8		0,527					
	Paracétamol	1,6		0,102					
Diminution de T° en °C à H4	Ibuprofène	1,3		NR		0,527	ECR	Narayan, 2017	
	Paracétamol	1,2				0,102			
	Ibuprofène	1,87							
	Paracétamol	1,48							

Critères de jugement	Bras de traitement	Résultats	IC 95%	Valeur de p	Type d'analyse	Revue d'origine
Diminution de T° en °C à H6	Ibuprofène	1,6	NR	NS	ECR	Narayan, 2017
	Paracétamol	1,5				
Temps (en mn) sans fièvre dans les 4 premières heures	Ibuprofène	156		< 0,001		
	Paracétamol	116,2				
Pourcentage d'enfants apyrétiques à H1	Ibuprofène	78,1%		NR		
	Paracétamol	63,3%				
Pourcentage d'enfants apyrétiques à H4	Ibuprofène	78%		NS		
	Paracétamol	76,7%				
Durée (en heures) pour obtenir l'apyrexie	Ibuprofène	3,61		0,515		
	Paracétamol	3,65				
Durée (en minutes) pour obtenir l'apyrexie	Ibuprofène	75,1		0,015		
	Paracétamol	77,02				
	Ibuprofène	42,2				
	Paracétamol	71				
Aire sous la courbe de réduction de T° exprimée en valeur absolue de 0 à 6h	Ibuprofène	7,66 ± 3,76		0,82		
	Paracétamol	7,77 ± 3,54				
Température moyenne en °C à J1	Ibuprofène	40,6	NS			
	Paracétamol	40,55				
Température moyenne en °C à J2	Ibuprofène	39,66	NS			
	Paracétamol	39,7				
Température moyenne en °C à J3	Ibuprofène	39,6	NS			
	Paracétamol	39,3				

Critères de jugement	Bras de traitement	Résultats	IC 95%	Valeur de p	Type d'analyse	Revue d'origine
Pourcentage d'enfants ayant un meilleur score d'irritabilité	Ibuprofène	50%	NR	0,047	ECR	Narayan, 2017
	Paracétamol	55%				
Score de la NCCPC	Ibuprofène	Plus élevé à J3				
	Paracétamol	Plus élevé à J1 et J2				
Nombre d'enfants ayant un inconfort lié à la fièvre à 48h	Ibuprofène	37				
	Paracétamol	34				
<i>IC 95% = intervalle de confiance à 95% ; T° = température ; NR = non rapporté ; RR = risque relatif ; °C = degrés Celsius ; ECR = essai contrôlé randomisé ; NS = non significatif ; mn = minutes ; NCCPC = non communicating children's pain checklist</i>						

Tableau 5 : résultats concernant les bénéfiques d'un traitement alternant ou combinant l'ibuprofène avec le paracétamol par rapport à l'ibuprofène seul

Critère de jugement	Bras de traitement	Résultats	IC 95%	Valeur de p	Type d'analyse	Revue(s) d'origine
DMS de T° en °C à un temps donné	Traitement combiné vs agent seul	H1 : -0,27	[-0,45; -0,08]	NR	Méta-analyse	Wong, 2013
		H4 : -0,7	[-1,05; -0,35]			
		H6 : -1,3	[-2,01; -0,59]			
H1 : 0,5		[0,10; 2,43]				
H4 : 0,08		[0,02; 0,42]				
H6 : 0,10		[0,01; 0,71]				
DMS de score de la NCCPC de J1 à J3	Traitement alterné vs agent seul	-3,24	[-3,82; -2,67]	NR	Méta-analyse	Wong, 2013
DMS de nombre de jours d'absence de garderie par enfant		-0,85	[-0,95; -0,75]			
DMS de nombre de doses administrées par enfant de J1 à J3		-1,29	[-1,69; -0,88]			
DMS de T° en °C à H1, H4 et H6		H1 ; 0,0	[-0,28; 0,28]			
		H4 : -0,6	[-0,94; -0,26]			
		H6 : -1,6	[-2,27; -0,93]			
RR de la proportion d'enfants fébriles à H1, H4 et H6		H1 : 1,0	[0,29; 3,45]			
		H4 : 0,08	[0,00; 1,28]			
		H6 : 0,25	[0,11; 0,55]			
Différence moyenne de T° à H4, H5 et H6	Traitement combiné vs ibuprofène seul	Plus basses avec traitement combiné	NR	H4 : 0,002	ECR	Pereira, 2012 Purssell, 2011
				H5 : < 0,001		
				H6 : < 0,001		

Critère de jugement	Bras de traitement	Résultats	IC 95%	Valeur de p	Type d'analyse	Revue(s) d'origine			
Chute moyenne de T° en °C à 1h	Ibuprofène	0,92	NR	NS	ECR	Pursell, 2011			
	Traitement combiné	1,22							
T° moyennes à J1-J2-J3	Traitement alterné vs ibuprofène seul	Plus basses avec traitement alterné	NR	< 0,001	ECR	Pereira, 2012 Pursell, 2011			
Temps sans fièvre dans les 4 premières heures		Plus long avec traitement alterné		< 0,001					
Temps sans fièvre dans les 24 premières heures		+2,5 heures sans fièvre avec traitement alterné		0,008					
Chute maximale de T°		Pas de différence significative		NS					
Scores moyens de la NCCPC de J1 à J3		Plus faibles avec traitement alterné		< 0,001					
Nombre de doses moyennes quotidiennes administrées de J1 à J3		Plus faible avec traitement alterné		< 0,001					
T° moyenne maximale en °C à J1	Ibuprofène	40,6		NR			0,001	ECR	
	Traitement alterné	39,1							
T° moyenne maximale en °C à J2	Ibuprofène	39,7		NR			< 0,001	ECR	
	Traitement alterné	38,8							
T° moyenne maximale à J3	Ibuprofène	39,6	NR	< 0,001	ECR				
	Traitement alterné	38,5							
T° moyennes à H4, H5, H6	Traitement alterné vs ibuprofène seul	Plus basses avec traitement alterné	NR	H4 : 0,03	ECR				
				H5 : < 0,001					
				H6 : < 0,001					
Pourcentage d'enfants apyrétiques à H6	Ibuprofène	57,6	NR	0,018	ECR	Pursell, 2011			
	Traitement alterné	83,3							
Pourcentage d'enfants apyrétiques à H7	Ibuprofène	45,2	NR	< 0,001	ECR				
	Traitement alterné	86,1							

Critère de jugement	Bras de traitement	Résultats	IC 95%	Valeur de p	Type d'analyse	Revue(s) d'origine
Pourcentage d'enfants apyrétiques à H8	Ibuprofène	35,5	NR	< 0,001	ECR	Purssell, 2011
	Traitement alterné	80,6				
Proportion d'enfants jugés sans inconfort par leurs parents à 24h	Ibuprofène	69	NR	NS		
	Traitement alterné	56				
Proportion d'enfants jugés sans inconfort par leurs parents à 48h	Ibuprofène	71	NR	NS		
	Traitement alterné	69				
Nombre d'enfants absents à l'infirmerie scolaire	Traitement alterné vs ibuprofène seul	Plus faible avec traitement alterné	NR	< 0,001	Pereira, 2012	
Récurrence de la fièvre à J5 et J10		Moins de récurrence à J5 avec traitement alterné		J5 : p = 0,02		
				J10 : p = NS		

IC 95% = intervalle de confiance à 95% ; DMS = différence moyenne standardisée ; T°=température ; °C = degrés Celsius ; RR= risque relatif ; NCCPC = non communicating children's pain checklist ; NR = non rapporté ; ECR = essai contrôlé randomisé ; NS = non significatif ; vs = versus

Tableau 6 : résultats concernant les effets indésirables de l'ibuprofène par rapport au paracétamol ou à un placebo ou à un traitement alternant ou combinant paracétamol et ibuprofène

Critère de jugement	Bras de traitement	Résultats	IC 95%	Valeur de p	Type d'analyse	Revue(s) d'origine
Taux d'incidence d'un EI digestif (nausée, vomissement, autre effet indésirable digestif mineur)	Ibuprofène et paracétamol	Taux similaires <10% dans les 2 bras de traitement	Illisibles	NR	Méta-analyse	Hartling, 2016
Taux d'incidence d'un endormissement, somnolence ou fatigue		<10% dans les 2 bras de traitement sans comparaison				
Taux d'incidence de vertiges		<10% dans les 2 bras de traitement sans comparaison, aucun bronchospasme rapporté sous AINS				
Taux d'incidence de symptômes respiratoires	Ibuprofène, paracétamol et placebo	<10% dans les 3 bras de traitement sans comparaison				
Taux d'incidence de symptômes dermatologiques	Ibuprofène et placebo	<10% dans les 2 bras de traitement sans comparaison				
Taux d'incidence de symptômes respiratoires						
Taux d'incidence d'autres symptômes évoquant une atteinte du SNC						
RR pour les EI mineurs	Ibuprofène vs paracétamol	0,96	[0,68; 1,36]	Méta-analyse	Perrott, 2004	
RR pour les EI majeurs		1,00	[0,55; 1,82]			
RR pour les EI mineurs	Ibuprofène vs placebo	1,17	[0,68; 2,03]			
RR pour les EI majeurs		1,51	[0,45; 5,05]			

Critère de jugement	Bras de traitement	Résultats	IC 95%	Valeur de p	Type d'analyse	Revue(s) d'origine
OR combiné pour la proportion d'enfants expérimentant au moins 1 EI	Ibuprofène vs paracétamol	0,82	[0,60; 1,12]	NR	Méta-analyse	Pierce, 2010
OR combiné pour la proportion d'enfants expérimentant au moins 1 EI sévère		Pas de différence significative dans 9 ECR	NR		9 ECR séparément	
Proportion d'EI	Ibuprofène	7%	RR=1,76 IC 95%=[0,44; 7,10]		Méta-analyse	Sjoukes, 2016
	Placebo	4%				
Nombre de complications sévères liées à une OMA (méningite, mastoïdite)	Ibuprofène vs placebo	Aucune	NR			
Proportion d'EI	Ibuprofène	5%	RR=1,71 IC 95%=[0,43; 6,9]			
	Paracétamol	3%				
Nombre de complications sévères liées à une OMA (méningite, mastoïdite)	Ibuprofène vs paracétamol	Aucune	NR			
OR pour la proportion d'EI sévères engageant le pronostic vital ou nécessitant une hospitalisation		1,31	[0,87; 1,97]		1 ECR	
Prévalence des saignements digestifs	Ibuprofène	7,2/100000	[2/100000; 18/100000]		0,31	Southey, 2009
	Paracétamol	NR	NR			
Nombre de cas d'insuffisance rénale ou d'anaphylaxie	Ibuprofène vs paracétamol	Aucun	NR	NR	1 ECR et 2 études cas-témoins	
Nombre de cas de syndrome de Reye						

Critère de jugement	Bras de traitement	Résultats	IC 95%	Valeur de p	Type d'analyse	Revue(s) d'origine
Risque d'infection invasive à SGA chez les enfants atteints de varicelle exprimé en OR	Ibuprofène	3,9	[1,3; 12]	NR	4 études cas-témoins	Southey, 2009
Risque d'infection nécrotique des tissus mous chez les enfants atteints de varicelle exprimé en OR	Ibuprofène	1,3	[0,33; 5,33]	NS		
	Paracétamol	3,8	[0,92; 16]			
RR de la prévalence des hospitalisations chez les enfants asthmatiques	Ibuprofène	0,63	[0,25 ; 1,6]		NR	
	Paracétamol					
RR de la prévalence des consultations ambulatoires chez les enfants asthmatiques	Ibuprofène	0,56	[0,34; 0,95]	2 ECR		
	Paracétamol					
RR d'expérimenter 1 EI nécessitant un arrêt de traitement	Ibuprofène vs paracétamol	0,54	[0,17; 1,71]	18 études (types non spécifiés)		
RR d'expérimenter 1 réaction systémique		1,03	[0,98; 1,10]			
RR d'expérimenter 1 réaction systémique	Ibuprofène vs placebo	1,39	[0,92; 2,10]			
Nombre d'EI sévères conduisant à une hospitalisation	Traitement combiné vs agent seul	5 en tout sans différence entre les 2 bras	NR	NS	1 ECR	Wong, 2013
Proportion d'EI non sévères	Traitement alterné vs agent seul	21% en tout sans différence entre les 2 bras			1 ECR	
Proportion d'enfants ayant une T° rectale < 36,5°C	Traitement combiné	13,9%		NR	1 ECR	
	Ibuprofène	18,2%				

IC 95% = intervalle de confiance à 95% ; EI = effet indésirable ; Illisibles = intervalle de confiance présentés sous forme de graphiques rendant leur lecture précise impossible ; AINS = anti-inflammatoires non stéroïdiens ; NR = non rapporté ; NS = non significatif ; RR = risque relatif ; OR = odds ratio ; ECR = essai contrôlé randomisé ; SGA = streptocoque du groupe A ; T° = température ; vs = versus ; °C = degrés Celsius

Tableau 7 : conclusions des auteurs des revues systématiques incluses

Revue	Conclusions des auteurs
Harling, 2016	Les traitements par paracétamol et ibuprofène semblent comporter un risque de nausée et de vomissement similaire. A noter que le mode de recueil des effets indésirables est très variable selon les études et que le nombre d'études et de patients inclus dans celles-ci paraît insuffisant eût égard à l'usage très répandu de ces deux médicaments, rendant ces résultats fragiles.
Narayan, 2017	L'ibuprofène semble être plus efficace pour réduire la température dans les 4 premières heures suivant la prise du médicament mais ces résultats sont non significatifs et limités par une grande variabilité en termes d'âges des enfants inclus, de posologies ainsi que par la présence de petits échantillons rendant la comparaison directe difficile d'interprétation. Les deux médicaments sont donc considérés comme étant d'efficacité similaire par les auteurs.
Pereira, 2012	Le traitement alterné semble être plus efficace pour réduire la température chez les enfants fébriles en ambulatoire mais le niveau de preuve est insuffisant pour recommander cet usage en routine. Les auteurs signalent un manque de données concernant le bien-être global du patient, corrélé bien souvent à la morbi-mortalité. Il est également noté que les durées de suivi sont courtes et que les échantillons sont petits.
Perrott, 2004	Il n'y pas de preuve que l'ibuprofène et le paracétamol soient moins sûrs que l'un par rapport à l'autre ou que par rapport à un placebo mais la grandeur des intervalles de confiance suggère que ces données ne sont pas concluantes, surtout pour les effets indésirables majeurs. L'ibuprofène à la dose de 5 à 10mg/kg est un antipyrétique plus efficace que le paracétamol à la dose de 10 à 15mg/kg et devrait être privilégié chez les enfants fébriles en traitement de courte durée.
Pierce, 2010	Cette revue démontre que l'ibuprofène est autant voire plus efficace que le paracétamol pour le traitement de la fièvre chez l'enfant, tout en étant aussi sûr.
Pursell, 2011	Les preuves rassemblées suggèrent qu'il existe un petit bénéfice à privilégier le traitement combiné par rapport au paracétamol ou à l'ibuprofène seul sans augmentation du risque d'effets indésirables mais les études incluses sont de courte durée, comportent de faibles échantillons et excluent les enfants les plus à risque de toxicité.
Sjoukes, 2016	Absence de différence significative en termes d'effets indésirables entre paracétamol, ibuprofène et placebo chez les enfants présentant une OMA mais très faible niveau de preuve.
Southey, 2009	L'ibuprofène et le paracétamol semblent avoir un profil de tolérance et de sécurité semblable en termes de symptômes digestifs, d'asthme et de néphrotoxicité. Les effets indésirables sévères sont rares avec ces deux médicaments. Il existe des preuves contradictoires concernant le risque d'infections à SGA.
Wong, 2013	Il existe des preuves que l'alternance ou la combinaison du paracétamol avec l'ibuprofène peut être plus efficace qu'une monothérapie pour réduire la température mais, concernant l'amélioration de l'inconfort de l'enfant, les preuves ne sont pas concluantes.

OMA = otite moyenne aiguë ; SGA = streptocoque du groupe A

B - Résultats et recommandations des guides de pratique cliniques retenus

Notre recherche a identifié un seul guide de pratique clinique de la société italienne de pédiatrie avec deux mises à jour de celui-ci^{11,23,35}. Nous ne citerons pas de nouveau les revues dont les résultats sont déjà présentés ci-dessus.

1 - Ibuprofène versus paracétamol

Une revue narrative incluant 22 essais³⁹ a montré :

- qu'une dose unique d'ibuprofène était plus efficace pour réduire la température qu'une dose unique de paracétamol ;
- que l'ibuprofène était plus efficace que le paracétamol pour réduire la température à H6 mais pas au-delà ;
- qu'il n'y avait pas de différence significative entre les médicaments dans les études avec administration de plusieurs doses.

Un essai randomisé, en aveugle, chez 304 enfants âgés de 3 mois à 12 ans a montré que le risque d'effet indésirable semblait être similaire entre le paracétamol et l'ibuprofène⁴⁰.

2 ECR ont montré qu'il existait un risque faible d'hospitalisation pour saignement digestif, insuffisance rénale ou anaphylaxie avec le paracétamol et l'ibuprofène^{41,42} :

- chez 27065 enfants fébriles âgés de 6 mois à 2 ans, randomisés pour recevoir du paracétamol ou de l'ibuprofène, le risque d'hospitalisation toute cause était de 1,4% (IC95%=[1,3%; 1,6%]) et ne variait pas selon l'antipyrétique reçu. Aucun enfant n'a été hospitalisé pour insuffisance rénale ou anaphylaxie. 3 enfants dans le groupe ibuprofène ont été hospitalisés pour un saignement digestif, soit un risque d'hospitalisation de 17/100000 (IC95%=[3,5/100000; 49/100000]) sans différence significative avec le groupe paracétamol.

- dans une étude incluant 84192 enfants fébriles âgés de 6 mois à 12 ans et randomisés pour recevoir soit du paracétamol soit de l'ibuprofène, le risque d'hospitalisation toute cause était de 1%. Aucun enfant n'a été hospitalisé pour insuffisance rénale ou anaphylaxie.

L'ibuprofène doit être utilisé avec précaution en cas de déshydratation à cause du risque accru d'insuffisance rénale et l'ibuprofène n'est pas recommandé en cas de varicelle chez l'enfant à cause du risque potentiellement accru d'infection grave de la peau et des tissus mous ainsi que d'infection invasive à SGA⁴³.

Il existe des case-reports suggérant un risque accru d'empyème thoracique avec l'ibuprofène⁴⁴.

2 - Ibuprofène versus traitement alterné ou combiné

Un ECR, comportant de faibles effectifs⁴⁵, a montré que le traitement combinant paracétamol et ibuprofène était significativement plus efficace pour réduire la température que le paracétamol ou l'ibuprofène seul, respectivement 0,35°C; IC95%=[-0,10°C; -0,60°C] et 0,25°C; IC95%=[0,01°C; -0,5°C].

Une étude⁴⁶ a rapporté des chiffres plus bas de température à 30mn et 2h après la prise d'un traitement combiné par rapport à une monothérapie par ibuprofène ou paracétamol (différences non cliniquement pertinentes).

Dans une étude pilote⁴⁷ alternant paracétamol et ibuprofène toutes les 4h (n=70), le pourcentage d'enfants apyrétiques était plus élevé dans le groupe « traitement alterné » que dans le groupe contrôle « monothérapie » (83,3% vs 57,6% ; p=0,018).

Une autre étude a montré qu'alterner paracétamol et ibuprofène toutes les 4 heures pendant 3 jours, après une dose de charge, était associé à une température moyenne corporelle significativement plus basse qu'avec une monothérapie (p<0,001), sans augmentation de l'incidence des effets indésirables⁴⁸.

Un ECR⁴⁹ a montré qu'un traitement combiné permettait un temps d'apyrexie, dans les 24 premières heures, significativement plus élevé que le paracétamol seul (+4,4h ; IC95%=[2,4 ; 6,3]) et que l'ibuprofène seul (+2,5h ; IC95%=[0,6 ; 4,4]). Cependant, les parents rapportaient des difficultés à suivre le schéma du traitement combiné laissant suggérer une confusion potentielle et un risque accru de toxicité. Les doses maximales recommandées de paracétamol et d'ibuprofène ont été dépassées respectivement de 8 et 11%.

Dans ce même ECR, le traitement combiné permettait un temps d'apyrexie dans les 4 premières heures plus important qu'avec le paracétamol seul (+55mn ; IC95%=[33; 77]) mais possiblement du même ordre de grandeur qu'avec l'ibuprofène seul (+16mn ; IC95%=[-6; 39] ; p=0,20).

Le temps pour obtenir l'apyrexie semblait plus court avec le traitement combiné que par rapport au paracétamol seul (-23mn ; IC95%=[-2; 45] ; p=0,02) mais ne semblait pas être plus court que par rapport à l'ibuprofène seul (3mn ; IC95%=[-24; 18] ; p=0,8).

Un essai prospectif randomisé en double aveugle contre placebo⁵⁰ a comparé l'efficacité du paracétamol par rapport à un traitement alterné avec de l'ibuprofène chez 38 enfants âgés de 6 mois à 6 ans. Il n'y avait pas de différence significative en termes de température entre les 2 groupes à 0, 3 et 6h mais le traitement alterné permettait d'obtenir une température plus basse à 4h (38°C vs 37,4°C ; p=0,05) et 5h (37,8°C vs 37,9°C ; p=0,003). Cependant, cette différence n'était cliniquement pas pertinente et les parents n'ont perçu aucune différence dans le contrôle de la fièvre chez leur enfant entre les 2 groupes.

Une autre étude⁵¹ a comparé l'effet antipyrétique chez les enfants pendant seulement 6 heures de l'ibuprofène seul par rapport à un traitement combiné et alterné. Les différences dans les courbes de température (aire sous la courbe) étaient significatives (p<0,001). Les traitements alterné et combiné étaient plus efficaces à 4h (p<0,005), 5h et 6h (p<0,001). Tous les enfants, sauf un, étaient apyrétiques dans les groupes alterné et combiné à 4h, 5h et 6h alors que dans le groupe ibuprofène seul, 30% étaient fébriles à H4 (p=0,002), 40% à H5 (p<0,001) et 50% à H6 (p<0,001). Cette étude a été menée sur un faible échantillon de 46 enfants et la période d'observation a seulement été de 6 heures (pas d'évaluation suite à plusieurs doses ni du risque d'effets indésirables).

Dans un ECR incluant 99 enfants fébriles âgés de 6 mois à 12 ans⁵², la température tympanique moyenne était significativement plus basse avec un traitement combiné qu'avec le paracétamol seul après 4 heures (-2,19°C vs -1,48°C ; p<0,05) mais cette différence n'était pas cliniquement pertinente. Il n'y avait cependant pas de différence significative de température avec l'ibuprofène seul. Un risque de doses imprécises était signalé.

3 - Synthèse des recommandations (voir annexe 3)

En accord avec les recommandations NICE⁵³ (équivalent de la HAS au Royaume-Uni), les antipyrétiques ne devraient pas être d'usage courant chez les enfants fébriles bien qu'ils puissent être utilisés chez les enfants présentant des signes généraux d'inconfort (pleurs prolongés, irritabilité, réduction des activités, diminution de l'appétit, troubles du sommeil) (niveau de preuve I, grade de recommandation B).

Le paracétamol et l'ibuprofène sont les seuls antipyrétiques recommandés chez l'enfant (niveau de preuve I, grade de recommandation A).

Le paracétamol et l'ibuprofène sont généralement bien tolérés et sont des antipyrétiques efficaces lorsqu'ils sont utilisés aux doses recommandées.

Pour l'ibuprofène, la dose standard est de 10mg/kg par dose (max 800mg par dose) toutes les 6-8h. La dose maximale thérapeutique est de 30mg/kg/jour (maximum 1,2g/jour) et la dose toxique est >100mg/kg/jour (niveau de preuve I, grade de recommandation A).

L'ibuprofène n'est pas recommandé chez l'enfant atteint d'une varicelle ou chez l'enfant déshydraté (niveau de preuve V, grade de recommandation D).

Les traitements alternés ou combinés ne sont pas recommandés (niveau de preuve VI, grade de recommandation D).

Bien que les études fournissent des preuves que le traitement combiné peut être plus efficace pour réduire la température, des questions demeurent en ce qui concerne le profil de sécurité de cette pratique et son efficacité pour améliorer le confort de l'enfant, qui est le critère principal d'efficacité du traitement (avis d'experts).

La possibilité que les parents ne comprennent pas les instructions du schéma de traitement, tout comme la gamme variée de spécialités commerciales existantes, augmente le risque potentiel d'erreurs de posologies et de surdosages. Cette pratique semble entretenir une certaine phobie de la fièvre déjà existante^{30,54}(avis d'experts).

Les preuves disponibles sont insuffisantes pour soutenir ou réfuter l'usage courant d'un traitement combinant paracétamol et ibuprofène. Les médecins conseillant cette pratique devraient conseiller attentivement les parents quant à la posologie adéquate, aux intervalles entre chaque dose et sur le fait de se centrer davantage sur le confort de l'enfant plutôt que sur la réduction de la fièvre^{30,54} (avis d'experts).

C - Données issues du document de l'ANSM

En 2002, une enquête de pharmacovigilance réalisée par les CRPV d'Angers et Tours avait porté sur le risque d'infection de la peau et des tissus mous (IPTM) associé aux AINS utilisés en pédiatrie lors d'une varicelle. La synthèse des cas d'infections notifiés aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et aux firmes avait permis de conclure qu'il était impossible d'estimer le lien entre la prise d'un AINS et l'évolution sévère d'une infection en raison des nombreux facteurs confondants, de la diversité des infections et des germes et de l'impossibilité de prendre en compte l'évolution naturelle de la pathologie infectieuse. En revanche, les quelques études épidémiologiques disponibles à l'époque avaient permis de conclure que la prise d'un AINS (en particulier l'ibuprofène) en présence d'une surinfection cutanée de la varicelle pouvait favoriser la survenue d'une fasciite nécrosante.

Ce document de l'ANSM, daté du 17/05/2016, visait à identifier les données nouvelles concernant le rôle de la prise d'un AINS dans la survenue d'une infection bactérienne grave. Il a été réalisé en effectuant une nouvelle requête dans la BNPV et en interrogeant Pubmed. Seuls les résultats en lien avec l'ibuprofène chez les enfants sont rapportés ci-dessous.

1 - Données de la banque nationale de pharmacovigilance (BNPV)

Sur les 1077 dossiers extraits de la BNPV, 547 d'infections bactériennes ont été retenus. Il s'agit de 340 (62%) adultes et 207 (38%) enfants (<15 ans), dont 364 (66%) rapportés avec l'ibuprofène.

Pour l'ibuprofène, le nombre de cas est identique chez l'adulte et chez l'enfant (182/182). Pour 36 patients (6%) l'évolution a été fatale. Les 36 décès concernaient 6 enfants (soit 3% des cas notifiés) et 30 adultes (soit 9% des cas notifiés). Ils étaient consécutifs à un choc septique (n=16), une fasciite nécrosante (n=5), une cellulite ou une dermohypodermite (n=5), une méningite (n=3), une septicémie (n=2), une infection non spécifiée (n=2), une pyélonéphrite (n=1) et un purpura fulminans (n=1). Après analyse des circonstances de l'infection conduisant au décès, 22 décès sont survenus au décours de la prise d'un AINS pour de la fièvre ou une douleur constituant les premiers signes de la symptomatologie. Il s'agit de 16 adultes (âgés de 29 à 83 ans dont 12 < 65 ans) et de 6 enfants (6 mois à 7 ans). Pour 2 des 6 enfants le motif était une varicelle fébrile. Ces 22 décès sont tous rapportés avec l'ibuprofène, sauf 1 avec le kétoprofène. Dans 11 cas, les prélèvements bactériologiques ont mis en évidence la présence d'un streptocoque (streptocoque bêta-hémolytique du groupe A (SBHA), *Streptococcus constellatus*).

2 - Données de la bibliographie (Pubmed)

Tableau 8 : AINS et IPTM : 2 études sont postérieures à 2002 :

Auteur, date de publication	Type d'étude	Exposition aux AINS	ORa avec IC 95%
Mikaeloff et al, 2007 ⁵⁶	Cas-témoins (nichée dans 2 cohortes) pédiatrique	Au cours de la varicelle	4,9 [2,1; 11,4]
Dubos et al, 2008 ⁵⁷	Cohorte prospective pédiatrique		4,8 [1,6; 14,4]

ORa = odds ratio ajusté ; IC 95% = intervalle de confiance à 95%

AINS et infections invasives à SBHA et sepsis :

- Factor et al (2005)⁵⁸ est une étude cas-témoins pédiatrique (Etats-Unis) ayant montré que la consommation d'AINS pré-admission était associée à une augmentation du risque d'IISA (infections invasives à streptocoques du groupe A) chez l'enfant (OR=10.64 [2.08; 54.61]).

- Lamagni et al (2008)⁵⁹ est une étude populationnelle rétrospective des IISA (UK). Elle a conclu que les AINS constituaient, parmi d'autres, un facteur de risque de choc toxique à SBHA (OR=3 [1.3; 6.93]). Toutefois cette étude est non comparative.

Tableau 9 : AINS et complications suppuratives des pneumonies communautaires :

Auteur, date de publication	Type d'étude	Exposition aux AINS	Odds Ratio
Byington, 2002 ⁴⁴	Rétrospective Multicentrique Pédiatrique	Pré-admission	4.0 [2.5; 6.5]
François, 2010 ⁶⁰	Rétrospective Bicentrique Pédiatrique	Pré-admission	2.57 [1.21; 4.35]
Elemraid, 2014 ⁶¹	Cas-témoins (nichée dans une cohorte pédiatrique)	Pré-admission	1.94 [0.8; 3,18] IC 97.5%
<i>IC 97,5% = intervalle de confiance à 97,5%</i>			

3 - Données des études expérimentales

2 études (Weng et al, 2011⁶² et Hamilton et al, 2014⁶³), réalisées chez des souris, ont mis en évidence une surmortalité ainsi qu'une augmentation des fasciites nécrosantes chez les souris infectées par SGA, même en présence d'une antibiothérapie.

4 - Conclusions du rapport

Les études épidémiologiques réalisées depuis 2002 tendent à montrer que les AINS majorent le risque d'infection invasive à SGA chez l'enfant, et le risque de complications suppuratives pleuropulmonaires en cas de pneumonie communautaire chez l'enfant. Elles confirment le risque chez l'enfant en cas de varicelle. Les études expérimentales corroborent les résultats des études épidémiologiques ayant évalué le risque d'IPTM ou d'IISA.

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer le rôle favorisant des AINS dans la survenue d'une infection bactérienne grave :

- en masquant les signes d'une infection bactérienne débutante, les AINS retarderaient le diagnostic et le traitement favorisant ainsi l'évolution vers une forme plus grave ;
- en cas d'infection à SBHA, les AINS augmenteraient le risque de dissémination bactérienne et diminueraient l'effet de l'antibiothérapie soit par effet inhibiteur de la fonction leucocytaire, soit par une production accrue d'IL1, d'IL6 et de TNF α .

D - Données issues du document de la HAS retenu

En 2009, dans les recommandations de l'AFSSAPS⁶⁴, l'analyse de la littérature concernant la sécurité d'emploi des AINS et leurs effets indésirables avait permis d'en faire la synthèse suivante :

- Concernant l'asthme : environ 2% des enfants asthmatiques verront leur maladie exacerbée par les AINS ou l'aspirine (phénomène classiquement décrit chez les adultes porteurs de polypes nasaux ou d'une sinusite chronique). En dehors de ce contexte, l'asthme n'est pas une contre-indication et il semble même que les AINS réduisent l'incidence des visites médicales motivées par une crise d'asthme.
- Concernant la néphrotoxicité : l'atteinte rénale aiguë des AINS est attribuée à une glomérulopathie liée à la réduction de la perfusion rénale liée à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines ou à une néphrite interstitielle.

Des atteintes rénales sont décrites après administration de doses thérapeutiques (11-32 mg/kg/j) d'ibuprofène durant un à trois jours chez sept enfants fébriles avec diarrhée ou vomissements. Ces cas sont directement liés aux effets vasomoteurs sur la circulation rénale dans un contexte de déshydratation réduisant le flux rénal dans l'artère afférente au glomérule. Le risque de néphrotoxicité dans ce contexte est très faible si la durée de prescription est courte.

Bien que pouvant survenir pour des durées de traitement courtes et à posologie recommandée, l'incidence des néphrites interstitielles d'origine immunoallergique est probablement très faible chez l'enfant. En effet, dans une étude prospective multicentrique randomisée en double insu comparant un traitement de courte durée par ibuprofène (5 et 10 mg/kg par prise) au paracétamol (12 mg/kg par prise), aucun des 83 915 enfants ayant reçu de l'ibuprofène n'a été hospitalisé pour une insuffisance rénale symptomatique (donc sévère). Une analyse secondaire de cette étude portant sur 288 enfants n'a pas montré de différence significative des concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine entre les groupes⁴¹.

- Concernant le risque d'hémorragie digestive : dans un grand ECR incluant plus de 27000 enfants fébriles⁴², le pourcentage d'hospitalisation pour saignement gastrique est identique (17 pour 100000) après administration de paracétamol ou d'ibuprofène (5 ou 10 mg/kg) en dose unique. Dans un autre essai en double insu comparant chez 84182 enfants fébriles⁴¹, le paracétamol (12 mg/kg) à 5 ou 10 mg/kg d'ibuprofène et surveillant les causes d'hospitalisation dans les quatre semaines suivant le traitement, quatre hémorragies digestives sont observées dans les groupes ibuprofène (2 avec 5 et 2 avec 10 mg/kg d'ibuprofène), soit un risque d'hémorragie digestive de 7,2/100 000 (IC95%=2 à 18/100000). En revanche, dans une étude randomisée en double insu comparant l'ibuprofène au paracétamol chez 41810 enfants fébriles ou douloureux⁶⁵, il n'y a eu aucune hémorragie digestive au cours des quinze jours suivants. Le risque de manifestations digestives augmente avec les traitements de plus longue durée par des doses un peu plus élevées comme dans l'arthrite juvénile idiopathique.
- Concernant le risque de complications suppuratives d'une pneumopathie bactérienne : l'administration d'ibuprofène majorerait le risque d'évolution vers une pleuropneumopathie.

Les recommandations de l'AFSSAPS précitées reposaient notamment sur les études d'Ashraf⁶⁵ et de Lesko^{41,42} qui demeurent les seules, au moment de la rédaction de notre travail, à avoir inclus suffisamment d'enfants pour pouvoir mettre en évidence des effets indésirables graves. Nous avons donc trouvé pertinent de détailler la méthodologie et les résultats de ces études ci-dessous.

- L'étude de Lesko⁴¹ est une étude randomisée en double aveugle, dont l'objectif était de tester l'hypothèse que l'ibuprofène augmentait le risque d'hémorragie gastro-intestinale, d'insuffisance rénale et d'allergie chez les enfants fébriles. 83915 enfants de six mois à douze ans, reçus par leur médecin libéral en consultation externe (1735 médecins, dont 86% ont inclus des enfants) ont été inclus et analysés. Ils ont reçu en aveugle du paracétamol (12 mg/kg/prise) ou de l'ibuprofène (5 ou 10 mg/kg/prise). Leur âge médian était de 40 mois, avec un poids médian de 15 kg. Quatre semaines après, les parents étaient contactés par courrier et, en cas de non réponse, par téléphone pour décrire des effets indésirables, des éventuelles nouvelles consultations ou hospitalisations nécessaires ; en dernier recours, le médecin était contacté directement. Les motifs de consultations étaient principalement des infections ORL hautes (42%), des otites moyennes aiguës (34%), des pharyngites (33%), des infections respiratoires basses (8%), des symptômes gastro-intestinaux (3%), et moins de 1% avaient une varicelle. Un enfant du groupe ibuprofène est mort de complications d'une méningite bactérienne.

1% des enfants ont été hospitalisés dont quatre pour des hémorragies gastro-intestinales (tous du groupe ibuprofène). Le risque d'hémorragie gastro-intestinale a été calculé à 7,2/100000 (IC95%=[2; 18]) dans le groupe ibuprofène et 0/100 000 (IC95%=[0; 11]) dans le groupe paracétamol, non significativement différents ($p=0,31$). Le risque observé d'insuffisance rénale aiguë, de syndrome de Reye et d'allergie parmi les 55785 enfants du groupe ibuprofène a été 0/100000 (IC95%= [0; 5,4]).

- Dans l'étude de Lesko⁴², le groupe des 27065 enfants fébriles de moins de deux ans (un à 23 mois, âge médian de treize mois) de l'étude ci-dessus a été analysé. Ils recevaient, en aveugle, soit de l'ibuprofène (5 mg/kg ou 10 mg/kg) soit du paracétamol (12 mg/kg) pour de la fièvre. Les taux d'hospitalisation, d'hémorragie gastro-intestinale, d'insuffisance rénale aiguë, d'allergie, de syndrome de Reye, d'asthme, de bronchiolite et de signes digestifs ont été comparés dans les deux groupes. Au total, 1,4% des enfants ont été hospitalisés, aucun pour une insuffisance rénale aiguë, une réaction anaphylactique ou un syndrome de Reye. La durée médiane du traitement a été de trois jours avec un nombre médian de prises de six à dix doses. 1,4% des enfants ont été hospitalisés dans les quatre semaines qui ont suivi, avec un risque relatif de 1,1 pour l'ibuprofène. Trois enfants ont été hospitalisés pour une hémorragie gastro-intestinale peu sévère, tous dans le groupe ibuprofène. Le risque d'hospitalisation pour une hémorragie gastro-intestinale parmi les enfants du groupe ibuprofène était de 17/100000, non significativement différent du groupe paracétamol. Parmi les 319 enfants de moins de six mois, deux ont été hospitalisés, l'un (groupe ibuprofène 5 mg/kg) pour une infection virale, l'autre (ibuprofène 10 mg/kg) pour pneumonie. 65 enfants ont été hospitalisés pour une bronchiolite ou un asthme avec un risque relatif de 0,9 pour l'ibuprofène. Neuf enfants ont été hospitalisés pour des signes digestifs (vomissements ou douleurs gastriques) sans différence significative selon les groupes. Au total, cette étude n'a pas mis en évidence de différence statistique en termes d'effets indésirables en général, ou de risque hémorragique en particulier, entre le paracétamol et l'ibuprofène chez l'enfant de moins de deux ans.
- L'étude d'Ashraf⁶⁵ est une étude ouverte non randomisée, multicentrique où 424 pédiatres ont inclus 41810 enfants de un à dix-huit ans dans 69 services américains, avec de la fièvre ou une douleur ; les enfants étaient traités selon les protocoles existants. La durée des prises n'est pas précisée. Les effets indésirables ont été colligés et étudiés selon que les enfants aient plus ou moins de deux ans. Parmi les 30144 enfants ayant pris au moins une dose de paracétamol ou d'ibuprofène, 14281 avaient moins de deux ans et 15865 entre deux et douze ans. Aucun effet indésirable grave n'a été observé (allergie, syndrome de Reye, insuffisance rénale, hémorragie digestive, fasciite nécrosante). Chez

les moins de deux ans, l'ibuprofène a été plus prescrit (n=7381) que le paracétamol (n=1295) et les effets indésirables ont été un peu plus nombreux avec l'ibuprofène (17,6% versus 15%). Toutefois, cette différence pourrait être interprétée comme une propension des médecins à traiter les enfants les plus symptomatiques avec de l'ibuprofène plutôt que du paracétamol. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient de la fièvre, des vomissements, des diarrhées, des éruptions cutanées, des rhinites et des otites. Les auteurs concluent à la bonne sécurité d'emploi de l'ibuprofène.

Depuis 2009, date de publication des recommandations de l'AFSSAPS, des méta-analyses ont étudié l'efficacité et la sécurité de l'ibuprofène et du paracétamol chez l'enfant et l'adulte, dont celle de Pierce¹⁹ citée ci-dessus.

Concernant les prescriptions courtes d'AINS en pédiatrie, une revue de synthèse⁶⁶ exploite la littérature concernant l'utilisation des AINS en courte durée, principalement dans la prise en charge de la fièvre, mais aussi de la douleur. Les auteurs concluent que le profil de sécurité d'emploi de l'ibuprofène est superposable à celui du paracétamol en dehors des situations médicales complexes.

Par ailleurs, une étude française transversale publiée en 2010 par Grimaldi-Bensouda et al.⁶⁷ montrait un lien statistique en faveur d'une augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale haute chez des enfants exposés à l'ibuprofène dans les 4 semaines précédant l'évènement hémorragique (OR ajusté=10,0[2,0; 51,0]). Toutefois, les auteurs concluaient que, compte tenu de la rareté de ces évènements, le risque absolu était faible.

La conclusion finale de ce document de la HAS est que le profil de sécurité des AINS et du paracétamol semble similaire.

IV - Discussion

A - Synthèse et interprétation des résultats

1 - Concernant les bénéfiques

a - *Ibuprofène versus placebo*

Les seules données de notre recherche comparant l'ibuprofène à un placebo sont issues de 3 études. 2 ECR^{68,69} démontrent la supériorité de l'ibuprofène par rapport au placebo dans la réduction de température. Un troisième ECR n'a pas mis en évidence de différence entre

placebo et ibuprofène à 48 heures de traitement d'une OMA chez 219 enfants. 2 ECR montrent une absence de différence en termes de proportion d'enfants fébriles à 48h. Un ECR ne montre pas de différence en termes de qualité de vie (jeu, sommeil, appétit) entre les enfants des groupes ibuprofène ou placebo (critère de jugement secondaire).

Les données disponibles sont peu nombreuses concernant l'efficacité de l'ibuprofène versus placebo. Le fait que peu d'études aient été menées pour comparer l'efficacité de l'ibuprofène à un placebo chez les enfants fébriles peut s'expliquer par le fait que le paracétamol ait été rapidement reconnu comme traitement de référence (la comparaison versus placebo peut donc être considérée comme non éthique). Il convient donc de s'intéresser plutôt aux comparaisons entre l'ibuprofène et le paracétamol.

b - Ibuprofène versus paracétamol

Concernant l'ibuprofène comparé au paracétamol, les données recueillies montrent une absence de différence en termes de :

- proportion d'enfants fébriles à 24h, 48-72h ainsi qu'à 4 à 7 jours ;
- diminution de température à H1, H4 et H6 ;
- température moyenne à J1, J2 et J3.

Un ECR⁴⁹ fait état d'une différence significative en termes de temps d'apyrexie dans les 4 premières heures en faveur de l'ibuprofène (156mn vs 116,2mn ; $p < 0,001$). A noter que cet ECR n'incluait que 52 enfants dans les groupes ibuprofène et paracétamol.

Il existe des données contradictoires concernant :

- la durée pour obtenir l'apyrexie : un ECR montre que l'ibuprofène permet d'obtenir plus rapidement l'apyrexie tandis que 2 autres ne montrent pas de différence significative entre les 2 médicaments pour ce critère.
- le confort de l'enfant : un ECR montre que la proportion d'enfants ayant une amélioration d'un score d'irritabilité est significativement plus importante avec le paracétamol (55% vs 50% avec l'ibuprofène). Un ECR montre qu'un score (NCCPC, d'autant plus élevé que l'enfant est inconfortable) est significativement plus élevé à J3 chez les enfants prenant de l'ibuprofène mais est plus élevé à J1 et J2 chez les enfants prenant du paracétamol. Un dernier ECR ne montre pas de différence en termes de nombre d'enfants inconfortables à 48h.

A la lecture de ces résultats, l'ibuprofène et le paracétamol semblent tous deux aussi efficaces, que ce soit en termes de réduction de température ou de temps d'apyrexie. Ceci est concordant avec les caractéristiques pharmacocinétiques des 2 molécules qui sont très proches. En effet, les concentrations maximales sériques (Cmax) sont atteintes respectivement en 1 heure pour l'ibuprofène et en 30 à 60 minutes pour le paracétamol tandis que les demi-vies plasmatiques (T 1/2) sont atteintes en 1 à 2 heures et en 2 heures respectivement.^{70,71}

Il n'existe pas suffisamment de données pour conclure à une quelconque différence d'efficacité en termes de confort de l'enfant fébrile.

c - Ibuprofène ou paracétamol (monothérapie) versus traitement alterné

Il existe une différence significative en faveur du traitement alterné par rapport à une monothérapie en termes de :

- proportion d'enfants fébriles à H6 ;
- température moyenne à H4, H5, H6, H7, H8 et de J1 à J3 ;
- temps sans fièvre dans les 4 premières heures ainsi que dans les 24 premières heures ;
- score de la NCCPC de J1 à J3 ;
- nombre de doses moyennes quotidiennes administrées de J1 à J3 ;
- nombre d'enfants absents de l'école ;
- nombre d'enfants présentant une récurrence de la fièvre à J5.

Il n'y a pas de différence significative mise en évidence entre monothérapie et traitement alterné en termes de :

- température moyenne et proportion d'enfants fébriles à H1 ;
- récurrence de la fièvre à J10 ;
- chute maximale de la température ;
- proportions d'enfants jugés sans inconfort par leurs parents à 24 et 48 heures.

A la lecture de ces résultats, un traitement alternant ibuprofène et paracétamol semble plus efficace qu'une monothérapie sur des critères intéressant la réduction de la température à partir de la quatrième heure suivant l'administration. Ceci peut s'expliquer par l'addition de deux mécanismes d'action antipyrétique différents. Le mécanisme d'action antipyrétique du paracétamol est encore peu connu à ce jour. Il semblerait qu'il soit lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines au niveau de l'hypothalamus antérieur par inhibition directe de la cyclo-oxygénase ainsi qu'à une suppression de l'inflammation et de la production de cytokines pyrogènes en périphérie. L'ibuprofène agirait par une inhibition périphérique non sélective des cyclo-oxygénases conduisant à une synthèse réduite des prostaglandines.

Cependant, cette différence observée n'est probablement pas cliniquement pertinente.

L'objectif du traitement de la fièvre est avant tout de lutter contre l'inconfort de l'enfant et non de normaliser le chiffre de température⁷⁰.

Diminuer à tout prix la température d'un enfant fébrile dans le but de prévenir l'hyperthermie maligne et les convulsions fébriles n'est plus recommandé.

L'hyperthermie maligne est exceptionnelle et essentiellement retrouvée dans le cadre d'inductions anesthésiques chez des enfants génétiquement prédisposés (à noter qu'aucun décès par hyperthermie maligne n'est survenu chez des enfants lors de la canicule de 2003⁷¹).

Quant aux convulsions fébriles, elles touchent des enfants génétiquement prédisposés âgés de 6 mois à 5 ans et les études portant sur leur prévention n'ont pu apporter la preuve de l'efficacité des antipyrétiques⁷²⁻⁷⁵.

En outre, les données sur le confort de l'enfant (critère qui devrait donc être privilégié) sont peu nombreuses et contradictoires :

- un ECR⁴⁸ comparant un traitement alternant 12,5mg/kg/4h de paracétamol et 5mg/kg/4h (n=155) d'ibuprofène avec une monothérapie par ibuprofène à la dose 5mg/kg/8h(n=155) a montré un confort plus important des enfants fébriles sous traitement alterné (selon le score NCCPC).
- un autre ECR⁴⁹ comparant un traitement alternant de l'ibuprofène à la dose 10mg/kg toutes les 6 à 8 heures avec du paracétamol à la dose de 15mg/kg toutes les 4 à 6h et une monothérapie par ibuprofène à la dose de 10mg/kg toutes les 6 à 8 heures n'a pas montré de différence en termes de proportion d'enfants jugés sans inconfort par leurs parents.

Ainsi, si la baisse de température semble plus importante avec un traitement alterné qu'avec une monothérapie, il n'est pas certain que cela se ressent cliniquement sur le confort de l'enfant.

d - Ibuprofène ou paracétamol (monothérapie) versus traitement combiné

Il existe une différence significative en faveur du traitement combiné par rapport à une monothérapie en termes de :

- température moyenne à H1, H4, H5 et H6 ;
- proportion d'enfants fébriles à H4 et H6.

Il n'existe pas de différence significative mise en évidence entre monothérapie et traitement combiné en termes de :

- proportion d'enfants fébriles à H1 ;

- chute moyenne de température à H1.

A la lecture de ces résultats, un traitement combinant ibuprofène et paracétamol semble plus efficace en termes de réduction de température et de proportion d'enfants fébriles à partir de la quatrième heure après administration. Ceci peut s'expliquer par les mêmes raisons citées ci-dessus pour le traitement alternant ibuprofène et paracétamol. Aussi, tout comme le traitement alterné, on peut se poser la question de la pertinence clinique de cet apparent bénéfice, d'autant plus qu'aucune donnée quant au confort de l'enfant n'a été retrouvée.

Ainsi, si la baisse de température semble plus importante avec un traitement combiné qu'avec une monothérapie, il n'est pas certain que cela se ressent cliniquement sur le confort de l'enfant.

2 - Concernant les effets indésirables

a - Ibuprofène versus placebo

Aucune preuve issue de notre recherche ne fait état d'une différence significative en termes d'effets indésirables, toute gravité confondue, entre ibuprofène et placebo. Ceci est néanmoins à interpréter avec prudence, les intervalles de confiance rapportés dans les études retrouvées étant assez larges, notamment concernant les effets indésirables les plus sévères.

b - Ibuprofène versus paracétamol

Aucune preuve issue de notre recherche ne fait état d'une différence significative en termes d'effets indésirables, toute gravité confondue, entre paracétamol et ibuprofène.

Ceci est notamment étayé par 3 grands essais^{41,42,65} incluant de nombreux enfants (respectivement 83915, 27065 et 41810) rendant ces résultats solides.

Néanmoins, plusieurs case-reports³⁷ soulèvent un possible risque accru d'insuffisance rénale avec l'usage d'AINS chez l'enfant fébrile présentant une diarrhée ou des vomissements.

Ceci est plausible d'un point de vue physiopathologique car ces enfants sont plus à risque de déshydratation et d'insuffisance rénale fonctionnelle par hypovolémie alors même que les AINS peuvent aussi être responsables d'une hypovolémie efficace par effet vasoconstricteur sur l'artériole glomérulaire afférente.

Le niveau de preuve des ECR est supérieur à celui des case-reports. Ces ECR n'avaient pas de critères d'exclusion concernant l'insuffisance rénale, la diarrhée ou les vomissements.

On peut raisonnablement conclure que l'ibuprofène et le paracétamol ont un profil de sécurité similaire, lorsqu'ils sont utilisés pour une durée courte, à posologie recommandée et en respectant leurs contre-indications respectives.

c - *Ibuprofène (ou paracétamol) versus traitement combiné ou alterné*

Aucune preuve issue de notre recherche ne fait état d'une différence significative en termes d'effets indésirables, toute gravité confondue, entre traitement alterné ou combiné et une monothérapie par ibuprofène ou paracétamol. Les données sont trop peu nombreuses pour conclure (données issues de 3 ECR^{47,49,50} incluant respectivement 156, 40 et 70 enfants avec des durées de suivi de 6 et 8 heures pour 2 d'entre eux). De surcroît, certains auteurs font état d'une inquiétude quant au risque accru de confusion parentale liée à l'incompréhension des schémas d'administration des traitements alternés et combinés, pouvant engendrer un possible risque accru de toxicité médicamenteuse.

d - *Données des études épidémiologiques*

Des études épidémiologiques démontrent un lien statistiquement significatif entre :

- prise d'AINS (dont ibuprofène) et complications suppuratives d'une pneumopathie bactérienne. L'étude de François⁶⁰ citée ci-dessus met en avant un lien entre une augmentation de l'incidence des complications suppuratives des pneumopathies bactériennes chez des enfants hospitalisés en Isère et l'augmentation des ventes officinales d'ibuprofène entre 1995 et 2003. Cependant, le risque absolu est probablement faible puisque l'incidence maximale relevée en 2003 est de 13 cas pour 100000 enfants vivant en Isère.
- prise d'AINS (dont ibuprofène) et risque d'infection de la peau et des tissus ainsi que d'infection invasive à SGA chez les enfants atteints de varicelle. L'étude de Dubos⁵⁷ citée ci-dessus montre que la prise d'AINS est associée de façon indépendante au développement d'une infection bactérienne secondaire chez les enfants atteints d'une varicelle. L'incidence estimée de cette complication chez les enfants de moins de 16 ans en 2003 dans le Nord de la France est néanmoins très faible (7,5 pour 100000), ce qui laisse suggérer un risque absolu très faible.
- prise d'AINS et risque de phlegmon après angine : un travail de thèse de médecine datant de 2017⁷⁶, non inclus dans notre recherche, reposant sur une cohorte rétrospective incluant un nombre importants de patients consultant en ambulatoire chez des médecins généralistes (aussi bien des enfants que des adultes), a retrouvé un lien statistiquement

significatif entre AINS et risque de phlegmon après angine (OR ajusté en analyse multivariée = 2,9 [1,6; 5,2] ; $p < 0,001$). La proportion de patients atteint d'une angine ayant développé un phlegmon était cependant très faible (40 patients pour 100000) mais celle-ci a peut-être été sous-estimée car les patients ont pu aller consulter directement dans un service d'urgences ou bien un médecin d'une autre spécialité que la médecine générale. A noter que la nature bactérienne ou virale de l'angine n'était pas précisée, qu'il n'y avait pas d'analyse en sous-groupe avec l'ibuprofène et que le risque accru était particulièrement significatif pour les adultes âgés de 20 à 39 ans (OR ajusté pour cette tranche d'âge = 5,7 [2,5; 13,0] ; $p < 0,001$).

Ces études épidémiologiques retrouvent un lien statistique entre AINS et risque de complications dans les situations cliniques de pneumonie, varicelle et angine à SGA. L'élément de temporalité nécessaire à établir un lien de causalité est discutable : les patients souffrant de complications présentent des symptômes plus marqués pouvant entraîner un recours plus fréquent à l'ibuprofène que dans les formes de pathologies non compliquées.

Les données fondamentales, in vitro, suggèrent, que les AINS pourraient affecter directement la sévérité des affections bactériennes par plusieurs mécanismes^{14,76} :

- un effet inhibiteur sur la fonction des phagocytes concourant à une inflammation majorée, une augmentation de la production des cytokines inflammatoires (TNF-alpha, interleukine 1 et interleukine 6) ;
- une inhibition de la FAAH (hydrolase à sérine, dégradant l'anandamide, l'un des principaux médiateurs du système endocannabinoïde) dans la mesure où les endocannabinoïdes sont évoqués dans l'aggravation des infections et notamment les sepsis.

Ces données expérimentales concourent à la genèse de 3 phénomènes suivants impliquant les AINS :

1. une abolition des symptômes évocateurs de l'inflammation (fièvre, douleur, œdème) par les AINS, à l'origine d'un retard au diagnostic clinique d'infection et par conséquent à la prise en charge thérapeutique adaptée, en particulier l'initiation d'une antibiothérapie dans les meilleurs délais ;
2. les effets immunomodulateurs des AINS, qui altèrent le recrutement des polynucléaires neutrophiles au site de l'infection, perturbent leurs principales fonctions intrinsèques et limitent la clairance bactérienne, favoriseraient l'extension locorégionale de l'infection, en particulier à SGA en dépit de l'administration d'une antibiothérapie adaptée. De plus, en perturbant le switch COX-2-induit des médiateurs lipidiques, les AINS pourraient

contribuer à la pérennisation du processus inflammatoire locorégional. En impactant le système endocannabinoïde (via la FAAH par les profens comme l'ibuprofène), ils contribueraient à l'aggravation de l'infection bactérienne ;

3. un effet direct des AINS (en particulier de l'ibuprofène) qui favorise l'extension de l'infection à streptocoques notamment en altérant la régénération musculaire, ce qui augmente l'expression de la vimentine, protéine agissant comme médiateur de l'adhésion des streptocoques, facilitant ainsi la prolifération bactérienne.

Les données expérimentales in vivo (dans des modèles animaux) montrent qu'en présence d'une infection à SGA que l'administration d'ibuprofène augmente la sévérité des infections nécrosantes, diminue ou retarde l'efficacité de l'antibiothérapie associée et augmente le taux de mortalité.

A la lecture de l'ensemble des données, un lien de causalité entre prise d'ibuprofène et risque de complications dans certaines situations cliniques (pneumopathie, varicelle et angine) est plausible. Cela reste cependant un évènement très rare, ce qui expliquerait l'absence de mise en évidence de ce phénomène dans des ECR.

B - Comparaison aux guides de pratique clinique en vigueur

Ces données sont globalement concordantes avec les recommandations de bonne pratique de la HAS datant de 2016⁶⁷, où l'administration d'un antipyrétique est recommandé en cas de signes d'inconfort chez les enfants présentant une température $>38,5^{\circ}\text{C}$ en choisissant soit l'ibuprofène soit le paracétamol en fonction des contre-indications de chacun et de la situation clinique. Ce seuil de $38,5^{\circ}\text{C}$ est toutefois discutable étant donné que le confort de l'enfant n'est pas forcément lié à l'importance de la fièvre. Il est aussi stipulé que les traitements combinés ou alternés sont à réserver lorsqu'il existe une fièvre mal tolérée malgré un traitement bien conduit pendant au moins 24h et ceci après une consultation médicale. Ce conseil, relevant de l'avis d'experts, ne tient pas compte du peu de données scientifiques disponibles sur l'amélioration du confort de l'enfant et sur les effets indésirables de ces schémas de traitement.

Les recommandations anglaises NICE de 2013 sont également concordantes avec nos résultats, à l'exception de la partie concernant le traitement alterné où il est dit qu'il peut éventuellement être utilisé chez les enfants fébriles présentant une détresse persistante ou récurrente⁷⁷ sans tenir compte du manque de données sur l'amélioration du confort de l'enfant.

L'OMS recommandait en 2009 l'usage systématique de paracétamol chez les enfants fébriles ayant une température corporelle supérieure à 39°C⁷⁸. Il n'est pas fait mention du confort de l'enfant ni de l'alternative de l'ibuprofène. Cette recommandation est peut-être liée à une meilleure accessibilité du paracétamol à travers le monde et à un désir de simplification de l'information en santé.

C - Forces et limites de notre travail

La principale faiblesse de notre travail est liée au fait que les recherches n'aient été menées que par une seule personne. En effet, des articles ont pu être involontairement omis lors des différentes étapes de sélection et certains résultats peuvent également manquer.

Le fait d'avoir sélectionné des revues systématiques qualitatives ou quantitatives (avec ou sans méta-analyse) était une force en termes de niveau de preuve (ce travail peut être qualifié « d'*overview* »). L'exhaustivité de notre travail a été renforcée grâce à la consultation de la base de données Embase, mais aussi en intégrant de la « littérature grise » dans notre stratégie de recherche avec l'inclusion de guides de pratique clinique, de documents de la HAS et de l'ANSM ainsi que de documents issus de la revue Prescrire (bien qu'aucun n'ait pu être inclus).

Certaines études non publiées en anglais ou en français peuvent également être manquantes.

Les critères d'inclusion et d'exclusion ont été choisis dans un souci de refléter au mieux la pratique ambulatoire. Le fait de n'avoir inclus que des études traitant de l'ibuprofène par voie orale rentrait dans ce cadre, tout comme le fait d'avoir exclu les articles traitant d'enfants en contexte post-opératoire ou bien atteints d'une pathologie spécifique grave.

L'inclusion de l'étude de Hartling²¹ est discutable car les essais retenus n'incluent pas en majorité des enfants fébriles ou atteints d'une pathologie pouvant occasionner de la fièvre (seulement 3 essais sur 23 inclus). Néanmoins, les résultats de cette étude étant peu contributifs du fait de leur présentation en graphique (rendant leur lisibilité difficile), son inclusion n'aura probablement pas impacté nos résultats.

Nous avons choisi de mettre une limite d'âge « 0 à 18 ans » afin d'essayer de capter l'ensemble des études incluant des patients mineurs. Des études incluant uniquement des adolescents et jeunes adultes (par exemple, 15 à 19 ans) auraient peut-être pu apporter des informations supplémentaires, mais en perdant la spécificité de la population pédiatrique chez qui un effet particulier ne peut être exclu a priori.

Nous avons pris le soin de présenter l'intégralité des équations appliquées aux différents moteurs de recherche consultés afin de permettre au lecteur de reproduire précisément notre stratégie de recherche. Cela peut permettre en partie de pallier au fait que l'intégralité de notre travail n'ait été effectué que par une seule personne, celui-ci pouvant être vérifié a posteriori par tout lecteur.

D - Perspectives

La totalité des résultats présentés dans notre travail est à interpréter avec précaution car la majorité des études incluses souffrent de faiblesses méthodologiques :

- grande variabilité des échantillons d'enfants inclus en termes d'âges et de taille (le plus souvent très petits) ;
- grande variabilité en termes de posologies administrées ;
- durées de suivi souvent courtes ;
- modes de recueil des effets indésirables très variables d'une étude à l'autre, laissant suggérer une sous-déclaration, notamment lorsque ce recueil s'appuie sur une déclaration volontaire de la part des parents.

Notre recherche a retrouvé davantage de données concernant l'efficacité des molécules en termes de réduction de température plutôt qu'en termes d'amélioration du confort de l'enfant bien que celui-ci soit considéré comme critère principal d'évaluation avant l'administration d'un antipyrétique.

La seule échelle standardisée de mesure de l'inconfort de l'enfant mise en avant dans notre recherche est la NCCPC (« *non communicating children's pain checklist* »), échelle d'origine canadienne initialement conçue afin d'évaluer la douleur chez des enfants en situation de polyhandicap. Sa traduction française a donné la GED-DI ou « grille d'évaluation douleur – déficience intellectuelle » (annexe 4).

Cette échelle a été validée par plusieurs études où il est démontré que parents et soignants peuvent l'utiliser dans l'évaluation de l'inconfort d'un enfant sans avoir besoin de bien connaître celui-ci⁷⁹⁻⁸¹. Cependant, cette échelle n'est utilisable que chez l'enfant de plus de 3 ans et a l'inconvénient d'être longue à réaliser.

Il serait probablement intéressant de mener des ECR avec des durées de suivi plus longues, incluant des échantillons plus grands d'enfants traités par ibuprofène ou paracétamol seul pour :

- évaluer l'existence ou non d'une différence en termes d'amélioration du confort de l'enfant fébrile, en utilisant pour cela un critère de jugement principal pertinent tel qu'une échelle

standardisée de mesure de l'inconfort de l'enfant (ex : NCCPC ou bien une autre échelle plus rapide à réaliser et également applicable aux enfants de moins de 3 ans) tout en harmonisant les posologies administrées pour qu'elles reflètent les pratiques quotidiennes ;

- évaluer davantage le risque d'effets indésirables liés à ces traitements en utilisant un mode de recueil standardisé de ceux-ci.

Concernant les traitements alternés ou combinés, il ne paraît pas pertinent d'entreprendre de nouveaux ECR afin de mettre en évidence une quelconque différence en termes de confort de l'enfant ou d'effets indésirables. En effet, il existe un potentiel risque de confusion dans les doses à administrer avec ces schémas de traitement pouvant faire craindre un risque accru de toxicité médicamenteuse. Aussi, vouloir surmédicaliser une situation clinique le plus souvent bénigne tend à renforcer une certaine phobie de la fièvre déjà existante chez les parents⁸² mais aussi chez certains médecins⁸³. Consacrer davantage de temps au cours d'une consultation à expliquer aux parents les consignes de surveillance d'un enfant fébrile plutôt que de centrer l'information délivrée sur les posologies des deux médicaments semble plus pertinent en soins primaires.

V - Conclusion

L'objectif principal d'un traitement antipyrétique chez un enfant fébrile n'est pas de réduire la température à tout prix mais bien d'améliorer son confort. Il est surprenant de constater que la majorité des études analysées lors de notre travail ne considère pas le confort de l'enfant comme critère de jugement principal mais plutôt la réduction de température (qui est un critère intermédiaire).

Chez un enfant fébrile inconfortable, lorsqu'un traitement médicamenteux semble souhaitable, l'ibuprofène peut parfaitement être utilisé au même titre que le paracétamol, à condition de respecter ses contre-indications et de s'assurer qu'il n'existe pas de signe d'infection potentiellement sévère. Une incertitude quant à un faible risque absolu accru de complications avec l'ibuprofène semble exister dans certaines situations cliniques (varicelle, pneumopathie, angine) nécessitant d'en informer les parents.

Les traitements alternant ou combinant le paracétamol et l'ibuprofène ne devraient pas être encouragés car :

- il n'est pas établi que ceux-ci améliorent le confort de l'enfant fébrile ;

- leurs effets indésirables ont été peu étudiés et il existe un doute quant à un risque d'erreur de posologie avec ces schémas de traitement ;
- leur préconisation peut engendrer une phobie accrue de la fièvre de la part des parents et une surmédicalisation d'une situation clinique le plus souvent bénigne.

VI - Elaboration de la *Drug Facts Box*

Lisa Schwartz et Steven Woloshin avaient, en collaboration avec la FDA, développé un guide méthodologique pour élaborer des « *Drugs Facts Box* »³. Malgré un courriel envoyé afin d'obtenir ce guide, nous sommes restés sans réponse.

Nous avons donc construit notre outil en essayant de faire en sorte qu'il ressemble le plus possible au modèle inventé par les Américains (annexe 5), celui-ci ayant fait la preuve de sa pertinence dans des ECR aux Etats-Unis.

Nous avons fait le choix de ne présenter que les dates de commercialisation des suspensions buvables d'ibuprofène car celles-ci sont les seules spécialités intéressant exclusivement les enfants (ADVILMED®, NUROFENPRO®, ANTARENE®, IBUPROFENE MYLAN®).

Comme mentionné dans une thèse récente⁸⁴, la fiche conseil « fièvre », actualisée dans le carnet de santé en vigueur depuis le 1er avril 2018, comporte certaines lacunes, notamment :

- l'absence d'information concernant l'absence de corrélation entre l'importance de la température et le degré de gravité de la pathologie sous-jacente ;
- l'absence d'effet des médicaments antipyrétiques sur la prévention des convulsions hyperthermiques^{72,85,86}.

Ceci a motivé notre volonté d'inclure ces éléments dans notre fiche.

Nous avons rappelé les signes d'infection potentiellement sévère devant conduire les parents à consulter ainsi que les mesures physiques de lutte contre l'hyperthermie tels qu'ils sont rappelés par la HAS⁹.

Les résultats présentés ont été choisis à partir de la synthèse des résultats de l'*overview* faite ci-dessus en essayant de privilégier les données dont le niveau de preuve était le plus élevé (annexe 6). Cette proposition de document, au-delà de l'intérêt pour les parents souhaitant pratiquer l'automédication, pourrait servir de support à une décision médicale partagée au cours d'une consultation où la question de la prescription d'ibuprofène pourrait se poser.

VII - Bibliographie

- (1) MINISTERE DES SOLIDARITES ET DE LA SANTE. Base de données publique des médicaments. [en ligne]
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result> (consulté le 10/10/2018)
- (2) GOETZ T. It's time to redesign medical data. [en ligne]
<https://www.youtube.com/watch?v=bCGIWQnzDVE> (consulté le 04/10/2018)
- (3) SCHWARTZ LM, WOLOSHIN S. The drug facts box : improving the communication of prescription drug information. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(Suppl 3):14069–14074
- (4) WOLOSHIN S, SCHWARTZ LM. Communicating data about the benefits and harms of treatment : a randomized trial. *Ann. Intern. Med* 2011;155(2):87–96
- (5) SCHWARTZ LM, WOLOSHIN S, WELCH HG. The drug facts box : providing consumers with simple tabular data on drug benefit and harm. *Med Decis Making* 2007;27(5):655–662
- (6) SCHWARTZ LM, WOLOSHIN S, WELCH HG. Using a drug facts box to communicate drug benefits and harms : two randomized trials. *Ann. Intern. Med* 2009;150(8):516–527
- (7) WOLOSHIN S, SCHWARTZ LM, WELCH HG. The value of benefit data in direct-to-consumer drug ads. *health aff (Millwood)* 2004;Suppl Web Exclusives:W4-234–245
- (8) SCHWARTZ LM, WOLOSHIN S. Communicating uncertainties about prescription drugs to the public : a national randomized trial. *Arch. Intern. Med* 2011;171(16):1463–1468
- (9) HAUTE AUTORITE DE SANTE. Prise en charge de la fièvre chez l'enfant : recommandations de bonne pratique. [en ligne]
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/rapport_delaboration_-_prise_en_charge_de_la_fievre_chez_lenfant.pdf (consulté le 05/10/2018)
- (10) SHEA BJ, REEVES BC, WELLS G, THUKU M, HAMEL C, MORAN J, et al. AMSTAR 2 : A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017;358:j4008
- (11) CHIAPPINI E, VENTURINI E, REMASCHI G, PRINCIPI N, LONGHI R, TOVO P-A, et al. 2016 update of the italian pediatric society guidelines for management of fever in children. *J. Pediatr* 2017;180:177-183.e1
- (12) CARSON SM. Alternating acetaminophen and ibuprofen in the febrile child : examination of the evidence regarding efficacy and safety. *Pediatr Nurs* 2003;29(5):379–382
- (13) PEREIRA GL, DAGOSTINI JMC, PIZZOL TdaSD. Alternating antipyretics in the treatment of fever in children : a systematic review of randomized clinical trials. *J Pediatr (Rio J)* 2012;88(4):289–296
- (14) JONVILLE-BERA AP, SASSIER M, VIGIER C, LAINE P. Assessing the relationship between the use of NSAIDs for pain or fever and serious bacterial infection. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2017;31:5
- (15) KLEIJNEN J. Clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in pediatric pain and fever. A systematic review. *Minerva Pediatr* 2009;61(6):757

- (16) WONG T, STANG AS, GANSHORN H, HARTLING L, MACONOCHIE IK, THOMSEN AM, et al. Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;No. 10
- (17) NARAYAN K, COOPER S, MORPHET J, INNES K. Effectiveness of paracetamol versus ibuprofen administration in febrile children : A systematic literature review. *J Paediatr Child Health* 2017;53(8):800–807
- (18) 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;158(6):521–526
- (19) PIERCE CA, VOSS, B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults : a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother* 2010;44(3):489–506
- (20) BALZARIN M, PARIENTE A, SALVO F, GIAQUINTO C, STURKENBOOM M, FOURRIER-REGLAT A, et al. Gastrointestinal and cardiovascular adverse events of NSAIDs in children clinical trials (RCTs) : a systematic review. *Clin. Exp. Rheumatol* 2011;29(2):423
- (21) HARTLING L, ALI S, DRYDEN DM, CHORDIYA P, JOHNSON DW, PLINT AC, et al. How safe are common analgesics for the treatment of acute pain for children? A systematic review. *Pain Res. Manage* 2016
- (22) ZIESENITZ, ZUTTER, ERB, VAN DEN ANKER. Ibuprofen in infants younger than 6 months : what is the efficacy and safety profile? *Arch. Dis. Child* 2017;102(10)
- (23) CHIAPPINI E, PRINCIPI N, LONGHI R, TOVO P-A, BECHERUCCI P, BONSIGNORI F, et al. Management of fever in children : summary of the Italian pediatric society guidelines. *Clin Ther* 2009;31(8):1826–1843
- (24) ANGOULVANT F, BARBOSA S. Multimodal pain management in children : NSAID use in the perioperative and emergency department settings. *Postgrad. Med* 2018;130:20
- (25) KIM SY, CHAN Y-J, CHO HM, HWANG Y-W, MOON YS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015;No. 9
- (26) CUZZOLIN L, DAL CERE M, FANOS V. NSAID-induced nephrotoxicity from the fetus to the child. *Drug Saf* 2001;24(1):9–18
- (27) SJOUKES A, VENEKAMP RP, POL AC, VAN DE HAY AD, LITTLE P, SCHILDER AG, et al. Paracetamol (acetaminophen) or non-steroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined, for pain relief in acute otitis media in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; No. 12
- (28) JAYAWARDENA S, LEYVAR, KELLISTEIN D. Safety of a novel formulation of ibuprofen sodium compared with standard ibuprofen and placebo. *Postgrad Med* 2015;127(1):33–37
- (29) SOUTHEY ER, SOARES-WEISER K, KLEIJNEN J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr Med Res Opin* 2009;25(9):2207–2222
- (30) PURSSEL E. Systematic review of studies comparing combined treatment with paracetamol and ibuprofen, with either drug alone. *Arch. Dis. Child* 2011;96 (12):1175–1179

- (31) WAHBA H. The antipyretic effect of ibuprofen and acetaminophen in children. *Pharmacotherapy* 2004;24(2):280–284
- (32) DAS RR, PANIGRAHI I, NAIK SS. The effect of prophylactic antipyretic administration on post-vaccination adverse reactions and antibody response in children : a systematic review. *PLoS ONE* 2014;9(9)
- (33) CARLEY S. Towards evidence based emergency medicine : best BETs from the Manchester royal infirmary. Paracetamol or ibuprofen in febrile children. *J Accid Emerg Med* 1999;16(2):137–139
- (34) PURSSEL E. Treating fever in children : paracetamol or ibuprofen? *Br J Community Nurs* 2002;7(6):316–320
- (35) CHIAPPINI E, VENTURINI E, PRINCIPI N, LONGHI R, TOVO P-A, BECHERUCCI, P, et al. Update of the 2009 Italian pediatric society guidelines about management of fever in children. *Clin Ther* 2012;34(7):1648-1653.e3
- (36) DE MARTINO M, CHIARUGI A, BONER A, MONTINI G, DE ANGELIS GL. Working towards an appropriate use of ibuprofen in children : an evidence-based appraisal. *Drugs* 2017;77(12):1295–1311
- (37) HAUTE AUTORITE DE SANTE. Prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant : alternatives à la codéine. [en ligne] https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2010340/fr/prise-en-charge-medicamenteuse-de-la-douleur-chez-l-enfant-alternatives-a-la-codeine (consulté le 10/10/2018)
- (38) AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE. Réunion du comité technique de pharmacovigilance – CT012016043 - Concernant le point sur « AINS et risque infectieux » réalisé par les CRPV de Tours et d'Angers. Séance du mardi 17 mai 2016.
- (39) GOLDMAN RD, KO K, LINETT LJ, SCOLNIK D. Antipyretic efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children. *Ann Pharmacother* 2004;38(1):146–150
- (40) AUTRET-LECA E, GIBB IA, GOULDER MA. Ibuprofen versus paracetamol in pediatric fever : objective and subjective findings from a randomized, blinded study. *Curr Med Res Opin* 2007;23(9):2205–2211
- (41) LESKO SM, MITCHELL AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. a practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA* 1995;273(12):929–933
- (42) LESKO SM, MITCHELL AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics* 1999;104(4): e39
- (43) PRESS S. Association of hyperpyrexia with serious disease in children. *Clin Pediatr (Phila)* 1994;33:19–25
- (44) BYINGTON CL, SPENCER LY, JOHNSON TA, PAVIA AT, ALLEN D, MASON EO, 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):434–440
- (45) ERLEWYN-LAJEUNESSE MDS, COPPENS K, HUNT LP, CHINNICK PJ, DAVIES P, HIGGINSON IM, et al. Randomised controlled trial of combined paracetamol and ibuprofen for fever. *Arch. Dis. Child.* 2006;91(5):414–416

- (46) LAL A, GOMBER S, TALUKDAR B. Antipyretic effects of nimesulide, paracetamol and ibuprofen-paracetamol. *Indian J Pediatr* 2000;67(12):865–870
- (47) NABULSI MM, TAMIM H, MAHFOUD Z, ITANI M, SABRA R, CHAMSEDDINE F, et al. Alternating ibuprofen and acetaminophen in the treatment of febrile children : a pilot study. *BMC Med* 2006;4:4
- (48) 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;160(2):197–202
- (49) HAY AD, REDMOND NM, COSTELLOE C, MONTGOMERY AA, FLETCHER, M, HOLLINGHURST S, et al. Paracetamol and ibuprofen for the treatment of fever in children : the PITCH randomised controlled trial. *Health Technol Assess* 2009;13(27):iii–iv, ix–x, 1–163
- (50) KRAMER LC, RICHARDS PA, THOMPSON AM, HARPER DP, FAIRCHOK MP. Alternating antipyretics : antipyretic efficacy of acetaminophen versus acetaminophen alternated with ibuprofen in children. *Clinical Pediatrics* 2008;47(9):907–911
- (51) PAUL IM, STURGIS SA, YANG C, ENGLE L, WATTS H, BERLIN CM. Efficacy of standard doses of ibuprofen alone, alternating, and combined with acetaminophen for the treatment of febrile children. *Clin Ther* 2010;32(14):2433–2440
- (52) VYAS FI, RANA DA, PATEL PM, PATEL VJ, BHAVSAR RH. Randomized comparative trial of efficacy of paracetamol, ibuprofen and paracetamol-ibuprofen combination for treatment of febrile children. *Perspectives in Clinical Research* 2014;5(1):25
- (53) RICHARSON M, LAKHANPAUL M. Assessment and initial management of feverish illness in children younger than 5 years : summary of NICE guidance. *BMJ* 2007;334(7604):1163–1164
- (54) SULLIVAN JE, FARRAR HC, SECTION ON CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS and COMMITTEE ON DRUGS. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics* 2011;127(3):580–587
- (55) ZAFFANELLO M, BRUGNARA M, ANGELI S, CUZZOLIN L. Acute non-oliguric kidney failure and cholestatic hepatitis induced by ibuprofen and acetaminophen : a case report. *Acta Paediatr.* 2009;98(5):903–905
- (56) 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;65(2): 203–209
- (57) DUBOS F, HUE V, GRANBASTIEN B, CATTEAU B, MARTINOT A. Bacterial skin infections in children hospitalized with varicella : a possible negative impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs? *Acta Derm. Venereol.* 2008;88(1):26–30
- (58) FACTOR SH, LEVINE OS, HARRISON LH, FARLEY MM, MCGEER A, SKOFF T, et al. Risk factors for pediatric invasive group a streptococcal disease. *Emerging Infect. Dis.* 2005;11(7):1062–1066
- (59) LAMAGNI TL, NEAL S, KESHISHIAN C, ALHADDAD N, GEORGE R, DUCKWORTH G, et al. Severe streptococcus pyogenes infections, United Kingdom, 2003-2004. *Emerging Infect. Dis.* 2008;14(2):202–209

- (60) FRANCOIS P, DESRUMAUX A, CANS C, PIN I, PAVESE P, LABARERE J. Prevalence and risk factors of suppurative complications in children with pneumonia. *Acta Paediatr.* 2010;99(6):861–866
- (61) ELEMRAID MA, THOMAS MF, BLAIN AP, RUSHTON SP, SPENCER DA, GENNERY AR, et al. Risk factors for the development of pleural empyema in children. *Pediatr. Pulmonol.* 2015;50(7):721–726
- (62) WENG T-C, CHEN C-C, TOH H-S, TANG H-J. Ibuprofen worsens streptococcus pyogenes soft tissue infections in mice. *J Microbiol Immunol Infect* 2011;44(6):418–423
- (63) HAMILTON SM, BAYER CR, STEVENS DL, BRYANT AE. Effects of selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs on antibiotic efficacy of experimental group a streptococcal myonecrosis. *J. Infect. Dis.* 2014;209(9):1429–1435
- (64) AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE. Prise en charge médicamenteuse de la douleur aiguë et chronique chez l'enfant : recommandations de bonne pratique. 2009
- (65) ASHRAF E, FORD L, GEETHA R, COOPER S. Safety profile of ibuprofen suspension in young children. *Inflammopharmacology* 1999;7(3):219–225
- (66) KANABAR DA. Practical approach to the treatment of low-risk childhood fever. *Drugs R D* 2014;14(2):45–55
- (67) GRIMALDI-BENSOUDA L, ABENHAIM L, MICHAUD L, MOUTERDE O, JONVILLE-BÉRA AP, GIRAUDEAU B, et al. Clinical features and risk factors for upper gastrointestinal bleeding in children : a case-crossover study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2010;66(8):831–837
- (68) WALSON PD, GALLETTA G, BRADEN NJ, ALEXANDER L. Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1989;46(1):9–17
- (69) WILSON JT, BROWN RD, KEARNS GL, EICHLER VF, JOHNSON VA, BERTRAND KM, et al. Single-dose, placebo-controlled comparative study of ibuprofen and acetaminophen antipyresis in children. *The Journal of Pediatrics* 1991;119(5):803–811
- (70) HARDEN LM, KENT S, PITTMAN QJ, ROTH J. Fever and sickness behavior : friend or foe? *Brain Behav. Immun.* 2015;50:322–333
- (71) HEMON D, JOUGLA E. Rapport remis au ministre de la santé et de la protection sociale. Surmortalité liée à la canicule d'août 2003.
- (72) RANTALA H, TARKKA R, UHARI MA. Meta-analytic review of the preventive treatment of recurrences of febrile seizures. *J. Pediatr.* 1997;131(6):922–925
- (73) VERITY CM, BUTLER NR, GOLDING J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. I--Prevalence and recurrence in the first five years of life. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290(6478):1307–1310
- (74) MITTAL R. Recent advances in febrile seizures. *Indian J Pediatr* 2014;81(9):909–916
- (75) STEERING COMMITTEE ON QUALITY IMPROVEMENT AND MANAGEMENT, SUBCOMMITTEE ON FEBRILE SEIZURES AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Febrile seizures : clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics* 2008;121(6):1281–1286

- (76) PIROULAS Cédric. Anti-inflammatoires non stéroïdiens et angine : augmentation du risque de phlegmons? Thèse d'exercice : Médecine : Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines : 2017VERS003G
- (77) AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE. Réunion du comité technique de pharmacovigilance - Infections bactériennes graves (de la peau et des tissus mous, pleuro-pulmonaires, neurologiques et orl) rapportées avec l'ibuprofène ou le kétoprofène dans le traitement symptomatique de la fièvre ou de douleur non rhumatologique. Séance du 26 mars 2019.
- (77) NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH CARE EXCELLENCE (NICE). Fever in under 5s : assessment and initial management. 2013.
- (78) WORLD HEALTH ORGANIZATION. Handbook IMCI : integrated management of childhood illness.
- (79) BREAU LM, MC GRATH PJ, CAMFIELD C, ROSMUS C, FINLEY GA. Preliminary validation of an observational pain checklist for persons with cognitive impairments and inability to communicate verbally. *Dev Med Child Neurol* 2000;42(9):609–616
- (80) BREAU LM, MC GRATH PJ, CAMFIELD CS, FINLEY GA. Psychometric properties of the non-communicating children's pain checklist-revised. *Pain* 2002;99(1–2):349–357
- (81) MC GRATH, PJ, ROSMUS C, CANFIELD C, CAMPBELL MA, HENNIGAR A. Behaviours caregivers use to determine pain in non-verbal, cognitively impaired individuals. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40(5):340–343
- (82) CROCETTI M, MOGHBELI N, SERWINT J. Fever phobia revisited : have parental misconceptions about fever changed in 20 years? *Pediatrics* 2001;107(6):1241–1246
- (83) MAY A, BAUCHNER H. Fever phobia : the pediatrician's contribution. *Pediatrics* 1992;90(6):851–854
- (84) CHEFDEVILLE Elisabeth. Gestion de la fièvre de l'enfant par les parents : état des lieux des connaissances et de l'utilisation des informations du carnet de santé. Thèse d'exercice : Médecine Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines : 2018VERS037G
- (85) UHARI M, RANTALA H, VAINIONPÄÄ L, KURTTILA R. Effect of acetaminophen and of low intermittent doses of diazepam on prevention of recurrences of febrile seizures. *J. Pediatr.* 1995;126(6):991–995
- (86) 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;102(5):E51

VIII - Annexes

Annexe 1 : grille de lecture

<u>Publication</u>	
Nom de l'article	
Type d'étude	
Auteur(s)	
Date de publication	
Nom de la revue de publication	
<u>Méthode</u>	
Population d'étude	
Critères d'inclusion	
Critères d'exclusion	
Intervention(s)	
Comparateur(s)	
Critères de jugement	
<u>Résultats</u>	
Nombre d'études incluses	
Type d'études incluses	

Nombre de participants inclus	
Résultats pour chaque intervention, comparateur et critère de jugement	
Discussion	
Conclusion(s) des auteurs	
Suggestion(s) pour recherches future	

Annexe 2 : grille d'évaluation méthodologique AMSTAR 2

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?</p> <p>For Yes, either ONE of the following:</p> <p><input type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies <input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer. <input type="checkbox"/> No</p>		
<p>7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</p> <p>For Partial Yes: For Yes, must also have:</p> <p><input type="checkbox"/> provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review <input type="checkbox"/> Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study <input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> Partial Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>		
<p>8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</p> <p>For Partial Yes (ALL the following): For Yes, should also have ALL the following:</p> <p><input type="checkbox"/> described populations <input type="checkbox"/> described population in detail <input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> described interventions <input type="checkbox"/> described intervention in detail (including doses where relevant) <input type="checkbox"/> Partial Yes</p> <p><input type="checkbox"/> described comparators <input type="checkbox"/> described comparator in detail (including doses where relevant) <input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> described outcomes <input type="checkbox"/> described study's setting</p> <p><input type="checkbox"/> described research designs <input type="checkbox"/> timeframe for follow-up</p>		
<p>9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</p> <p>RCTs</p> <p>For Partial Yes, must have assessed RoB from: For Yes, must also have assessed RoB from:</p> <p><input type="checkbox"/> unconcealed allocation, <i>and</i> <input type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i> <input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality) <input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome <input type="checkbox"/> Partial Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Includes only NRSI</p> <p>NRSI</p> <p>For Partial Yes, must have assessed RoB: For Yes, must also have assessed RoB:</p> <p><input type="checkbox"/> from confounding, <i>and</i> <input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i> <input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> from selection bias <input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome <input type="checkbox"/> Partial Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Includes only RCTs</p>		
<p>10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?</p> <p>For Yes</p> <p><input type="checkbox"/> Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies <input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>		

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</p>	
<p>RCTs For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis <input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present. <input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> AND investigated the causes of any heterogeneity <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>	
<p>For NRSI For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis <input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present <input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p> <p><input type="checkbox"/> AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review</p>	
<p>12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs <input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect. <input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>	
<p>13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs <input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results <input type="checkbox"/> No</p>	
<p>14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> There was no significant heterogeneity in the results <input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review <input type="checkbox"/> No</p>	
<p>15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias <input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>	

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

- | | |
|---|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> The authors reported no competing interests OR | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest | <input type="checkbox"/> No |

To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

Annexe 3 : niveaux de preuve et grades de recommandations (tels que présentés dans le guide de pratique clinique de la société italienne de pédiatrie)

Evidence levels and strength of recommendations

Evidence levels

- I. Evidence obtained from >1 randomized controlled clinical trial and/or systematic review of randomized trials.
- II. Evidence obtained from only 1 well-designed randomized clinical trial.
- III. Evidence obtained from nonrandomized cohort studies with a control group (either concurrent or historical) or a meta-analysis of such studies.
- IV. Evidence obtained from retrospective studies, such as case–control studies, or a meta-analysis of such studies.
- V. Evidence obtained from case series without a control group.
- VI. Evidence based on the opinion of experts or committees of experts, as indicated in guidelines or consensus conferences, or based on the opinion of members of the guideline development working group.

Strength of recommendations

- A. Strong recommendation in favor of a particular procedure or diagnostic test; recommendation is supported by good-quality scientific evidence, although not necessarily type I or II.
- B. It is doubtful that the particular procedure or intervention should always be recommended, but it should always be carefully taken into consideration.
- C. It is uncertain whether the procedure or intervention should or should not be recommended.
- D. The procedure or intervention is not recommended.
- E. The procedure or intervention is strongly discouraged.

Annexe 4 : échelle NCCPC (« non communicating children's pain checklist ») = échelle GED-DI en français (grille d'évaluation de la douleur - déficience intellectuelle)

Dans les 5 dernières minutes, indiquer à quelle fréquence le participant a montré les comportements suivants. Veuillez encercler le chiffre correspondant à chacun des comportements ;

0 = Pas observé 1 = Observé à l'occasion 2 = Passablement ou souvent 3 = Très souvent NA = Ne s'applique pas

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

Instruction 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 ou l'observation.

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

Annexe 5 : modèle de *Drug Facts Box* utilisé

DRUG FACTS

ABILIFY (aripiprazole) for adults with major depression that persists on antidepressants

What is this drug for?	To reduce symptoms of major depression— nearly everyday feelings of extreme sadness, or hopelessness.
Who might consider taking it?	Adults with major depression that persists after one or more 8-week courses of an anti-depressant.
How long has the drug been used?	First approved in 2002 for schizophrenia ; in 2007 for persistent depression (based on studies of about 1,000 people). As with all drugs, rare but serious side effects may emerge when more people use it for a new purpose.
What precautions should I take?	Use caution driving or operating machinery because ABILIFY may impair judgment, thinking or motor skills. Do not drink alcohol or breastfeed. Check blood tests if you've had low white blood cell count or high sugar levels.
What other choices are there?	Cognitive behavioral psychotherapy, exercise, switch to a different anti-depressant, add another anti-depressant, or electroconvulsive therapy.

Bottom line

Adding ABILIFY to an antidepressant for persistent depression is a tradeoff: some people's depression will improve but more will experience a serious side effect – akathisia. And some will gain a substantial amount of weight.

The 2 FDA-approval studies combined below had nearly identical findings about how much the drug helped over 6 weeks. This makes the numbers in the table more believable. Benefits and side effects over a longer time are more uncertain.

Like all anti-psychotic drugs, Abilify can cause a number of uncommon serious or life-threatening side effects including Tardive Dyskinesia, a potentially irreversible movement disorder with uncontrollable, jerky movements of the face or body.

The FDA reviewer was concerned that side effects like weight gain, sedation and serious movement disorders may be worse or more common when Abilify is combined with antidepressants.

STUDY FINDINGS (combined results of 2 identical trials)

741 people – ages 19 to 67 years – with major depression that persisted after 8 weeks of an anti-depressant were randomized to have either ABILIFY or PLACEBO **added for 6 weeks**. Here's what happened:

What difference did ABILIFY make?	Anti-depressant + ABILIFY (10 mg each day)	vs.	Anti-depressant + PLACEBO (No drug)
How did ABILIFY help?			
Depression scores improved by 3 points more than placebo (on a scale from 0 to 60).	9 points better	vs.	6 points better
11% more people had an important response and were no longer considered to have major depression	26%	vs.	15%
Functioning scores improved by 0.5 points more than placebo (on a scale from 0 to 10).	1.2 points better	vs.	0.7 points better

What were ABILIFY'S side effects?

Serious side effects

21% more people developed akathisia - severe restlessness that makes it hard to keep still	25%	vs.	4%
3% more people developed movement disorders –like Parkinson's disease	8%	vs.	5%

Symptom side effects

6% more people had insomnia	8%	vs.	2%
5% more had blurred vision	6%	vs.	1%
4% more had substantial weight gain	5%	vs.	1%
4% more had fatigue	8%	vs.	4%
3% more had constipation	5%	vs.	2%

WARNINGS ABOUT UNCOMMON LIFE-THREATENING AND VERY SERIOUS SIDE EFFECTS

Young adults using anti-depressants for major depression have a higher risk of suicidal thinking and behavior.

Elderly patients with dementia-related psychosis should not use antipsychotic drugs – **like ABILIFY**—because they increase death.

Antipsychotic drugs cause: Neuroleptic Malignant Syndrome (very high fever and blood pressure, delirium), Tardive Dyskinesia (uncontrollable facial / body movements), Dangerous Heart Rhythms, Seizures, Low White Blood Cells, Trouble Swallowing, Aspiration Pneumonia, Diabetes, Low Blood Pressure, Trouble Regulating Body Temperature

Annexe 6 : Drug Facts Box proposée

IBUPROFENE CHEZ L'ENFANT FEBRILE			
A qui est destinée cette fiche ?			
Aux parents d'un enfant fébrile de plus de 3 mois, non atteint d'une pathologie spécifique grave (mucoviscidose, maladie cardiaque, cancer,...) et hors situation chirurgicale (soins dentaires compris), souhaitant lui donner de l'ibuprofène.			
A quoi sert ce médicament?			
A réduire la température et l'inconfort liés à la fièvre ($T^{\circ} > 38^{\circ}\text{C}$ par voie rectale, $> 37,5^{\circ}\text{C}$ par voie axillaire).			
Quand envisager d'en donner à votre enfant?			
Lorsqu'il présente des symptômes d'inconfort liés à une fièvre : pleurs prolongés, irritabilité, perte d'appétit, réduction des activités (comme le jeu), troubles du sommeil. L'importance de la température n'a pas de lien avec la gravité de la maladie. L'administration systématique d'un antipyrétique en cas de fièvre ne permet pas de prévenir le risque de crise convulsive hyperthermique.			
Depuis quand les solutions buvables (sirops) d'ibuprofène sont-elles commercialisées ?			
La spécialité ADVILMED® est commercialisée depuis le 19/09/1994. La spécialité ANTARENE® est commercialisée depuis le 01/09/2003. La spécialité NUROFENPRO® est commercialisée depuis le 18/09/2008. La spécialité IBUPROFENE MYLAN® est commercialisée depuis le 05/01/2009.			
Quelles précautions prendre avant d'en donner à votre enfant?			
S'assurer qu'il ne présente pas de symptôme nécessitant un avis médical : fièvre durant depuis plus de 48-72 heures consécutives, couleur anormale (pâle, bleu, marbrures inhabituelles), difficultés respiratoires, comportement anormal (sommolent, ne joue plus, ne vous cherche pas du regard), difficultés à boire. S'assurer de l'absence de contre-indications : antécédent d'éruption cutanée, d'asthme ou de choc anaphylactique lors de la prise d'AINS (comme l'ibuprofène) ou d'aspirine, insuffisance rénale sévère, ulcère gastro-duodénal en évolution, insuffisance hépatique sévère, insuffisance cardiaque sévère non contrôlée, lupus érythémateux disséminé.			
Que faire d'autre pour son confort?			
Ne pas trop couvrir votre enfant, ne pas trop chauffer votre logement et aérer régulièrement la pièce où il se trouve, lui donner régulièrement à boire en petites quantités.			
Messages clés			
<ul style="list-style-type: none"> ➤ L'ibuprofène et le paracétamol sont deux traitements symptomatiques de la fièvre chez l'enfant dont l'efficacité est similaire pour réduire la température. Pris ensemble de manière combinée (en même temps) ou alternée (à quelques heures d'intervalle), ils permettent une réduction plus importante de la température par rapport à la prise d'un seul d'entre eux à partir de 4 à 6 heures suivant l'administration. ➤ Les données concernant l'amélioration du confort de l'enfant, critère qui devrait être le seul à considérer, sont peu nombreuses et contradictoires. Il n'est pas établi que le traitement combiné ou alterné améliore davantage le confort de l'enfant par rapport à un traitement par ibuprofène ou paracétamol seul. ➤ Il n'est pas démontré qu'il existe une différence en termes d'effets indésirables entre ibuprofène et paracétamol, placebo et association des deux médicaments, pour une durée courte de traitement, en respectant les doses recommandées. Cependant, les données sont peu nombreuses et associer les deux médicaments pourrait augmenter le risque d'erreur dans les doses administrées à votre enfant. 			
Comment l'ibuprofène peut-il aider?			
	IBUPROFENE	PARACETAMOL	PLACEBO
Diminution de température en degrés Celsius 6 heures après la prise	-1,6°C	Similaire	Pas de données
Temps sans fièvre dans les 4 premières heures suivant la prise	2h36	1h56	
Proportion d'enfants fébriles à 24 heures	18%	Similaire	
Proportion d'enfants fébriles à 48-72h	4%	Similaire	Similaire
Proportion d'enfants fébriles à 4-7 jours	5%	Similaire	Pas de données
Confort de l'enfant	Données insuffisantes pour conclure		
	IBUPROFENE + PARACETAMOL	IBUPROFENE ou PARACETAMOL	
Différence moyenne de température à H1	- 0,3°C avec traitement combiné, aucune différence avec traitement alterné		
Différence moyenne de température à H6	-1,3°C avec traitement combiné, -1,6°C avec traitement alterné		
Proportion d'enfants fébriles à H1	Similaire		
Temps sans fièvre dans les 24 premières heures	+ 2h30 sans fièvre de plus avec traitement alterné		
Confort de l'enfant	Données insuffisantes pour conclure		

Quels effets indésirables craindre?			
	IBUPROFENE	PARACETAMOL	PLACEBO
Nombre de saignements digestifs	7 pour 100 000 enfants traités	Similaire	Pas de données
Proportion d'enfants expérimentant un effet indésirable digestif (nausées, vomissements, diarrhée...)	<10%	<10%	Pas de données
	IBUPROFENE + PARACETAMOL	IBUPROFENE ou PARACETAMOL	
Proportion d'enfants expérimentant un des effets indésirables suivants : symptômes digestifs, insuffisance hépatique ou rénale	Données insuffisantes pour conclure		
Avertissements concernant certaines situations cliniques particulières			
<p>Les données actuelles suggèrent un très faible risque accru avec l'usage d'ibuprofène :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ d'infections cutanées sévères (comme une fasciite nécrosante) en cas de varicelle ; ➤ de phlegmon amygdalien en cas d'angine ; ➤ de complications suppuratives pulmonaires (comme une pleurésie ou un abcès pulmonaire) en cas d'infection pulmonaire pré-existante (pneumopathie ou pneumonie). <p>Ces complications sont rares (7 à 40 enfants sur 100000 traités), d'autant plus quand la durée de prescription de l'ibuprofène est courte et que la posologie maximale est bien respectée. Le paracétamol, n'étant pas suspect de ces effets indésirables, devrait être privilégié en présence de signes cliniques évocateurs des situations pré-citées.</p>			

Cette fiche synthétique est le résultat d'un travail de thèse de doctorat en médecine réalisé en 2019 par Nicolas Faisantieu sous la direction du Dr Vincent Kowalski.

Pour toute information complémentaire sur la réalisation de la fiche :

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de l'UFR Santé

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen de l'UFR de Santé

ANNÉE DE SOUTENANCE : 2019

NOM ET PRÉNOM DE L'AUTEUR : FAISANTIEU NICOLAS

TITRE DE LA THÈSE EN FRANÇAIS :

Bénéfices et risques de l'ibuprofène chez les enfants fébriles : revue systématique de la littérature en vue de la réalisation d'un outil écrit d'information à destination des parents

RÉSUMÉ DE LA THÈSE EN FRANÇAIS : L'information sur le médicament, telle qu'on peut la lire dans une notice, manque de données chiffrées pertinentes pour le patient. Le but de notre travail était de proposer un modèle écrit d'information s'inspirant du concept de la « *Drug Facts Box* ». Pour cela, une revue systématique des revues systématiques de la littérature (« *overview* ») a été menée afin de rechercher les données chiffrées sur les bénéfices et les risques de l'ibuprofène par rapport au placebo, au paracétamol ou à un traitement alternant ou combinant le paracétamol et l'ibuprofène, chez les enfants fébriles de 0 à 18 ans. 9 revues systématiques ont été incluses à partir des bases de données Pubmed/MEDLINE, Embase et Cochrane. 1 guide de pratique clinique et 2 documents publiés par la HAS et l'ANSM ont été inclus. Le paracétamol et l'ibuprofène ont un profil d'efficacité et de sécurité comparable chez l'enfant fébrile. Un faible risque accru d'effets indésirables de l'ibuprofène est à craindre dans certaines situations cliniques (varicelle, pneumopathie, angine). Les traitements alternant ou combinant le paracétamol et l'ibuprofène permettent de diminuer davantage la température par rapport à un traitement par paracétamol ou ibuprofène seul mais il n'existe pas de preuve de l'amélioration du confort de l'enfant. Le peu de données disponibles sur les effets indésirables de ces schémas de traitement incite à ne pas les recommander en routine. Il existe peu de données faisant état du confort de l'enfant fébrile alors même qu'il constitue l'objectif principal d'un traitement antipyrétique.

MOTS-CLÉS : Ibuprofène, enfants, fièvre, communication en santé, médicament

TITRE DE LA THÈSE EN ANGLAIS :

Benefits and risks of ibuprofen in children with fever: overview of the literature with a view to producing a written information tool for parents

RÉSUMÉ DE LA THÈSE EN ANGLAIS : Drug information, as it appears in package leaflet, lacks relevant encrypted data for the patient. The aim of our research was to propose a written model of drug information inspired from the concept of the « *Drug Facts Box* », about ibuprofen in children with fever. To this end, we carried out a systematic review of systematic literature reviews (« *overview* ») to look for data on the benefits and risks of ibuprofen compared to placebo, paracetamol or a treatment alternating or combining paracetamol and ibuprofen in children with fever aged 0-18 years. 9 systematic reviews were included from the Pubmed/MEDLINE, Embase and Cochrane databases. 1 clinical practice guideline and 2 documents published by the HAS and the ANSM were also included. Paracetamol and ibuprofen have a comparable efficacy and safety profile in children with fever. A low increased risk of adverse reactions to ibuprofen is to be feared in specific clinical situations (chicken pox, pneumonia, angina). Treatments alternating or combining paracetamol and ibuprofen can further lower the temperature compared to paracetamol or ibuprofen alone, but there is no evidence of improved child comfort. The limited data available on the adverse effects of these treatment regimens suggests that they should not be routinely recommended. There is little evidence of the comfort of the febrile child even though it is the primary objective of antipyretic treatment.

KEY WORDS : Ibuprofen, children, fever, health communication, drug