

Prescrire ou ne pas prescrire...

LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS

FAUT-IL EN AVOIR PEUR EN PÉDIATRIE ?

Si la plupart des publications portant sur l'efficacité des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en pédiatrie, dans la prise en charge de la fièvre ou de la douleur, concluent à leur excellente tolérance, elles ne doivent pas faire oublier au clinicien que certains de leurs effets sont graves et c'est bien toute la difficulté devant laquelle se trouve le prescripteur.

Dr Annie-Pierre Jonville-Béra, Pharmacologie Clinique, Centre régional de Pharmacovigilance, CHRU de Tours.

« Prescrire de façon raisonnée et informer les familles sur les risques de l'automédication. »

Que révèlent les études ?

Les études s'appuient sur une incidence d'effets indésirables le plus souvent non différente de celle du paracétamol. Mais celles-ci ne sont pas adaptées pour estimer le risque d'effet indésirable rare, car leur effectif ne permet de mettre en évidence que les effets indésirables fréquents ($> 1/1\ 000$). Or, même chez l'enfant, les AINS sont à l'origine d'effets indésirables, certes rares, mais quelquefois graves, comme le souligne une étude récente dans laquelle leur incidence était 3 fois supérieure à celle observée avec le paracétamol dans la même classe d'âge. Ces données sont d'autant plus préoccupantes que l'accessibilité de certains AINS en automédication conduit à banaliser leur utilisation.

Petit rappel de pharmacologie...

Les effets pharmacologiques (thérapeutiques et indésirables) des AINS sont la conséquence de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. Les AINS ont pour mode d'action commun de diminuer la production des prostanoïdes (prostaglandines et thromboxane) en inhibant de façon réversible ou non, l'activité des deux isoformes de cyclo-oxygénases (COX-1 et COX-2). La COX-1 étant impliquée dans de multiples fonctions physiologiques (pro-

tection gastrique, perfusion rénale...), son inhibition explique la plupart des effets secondaires "attendus" des AINS, puisque liés à leur mécanisme d'action (ulcères et hémorragies digestifs, insuffisance rénale, saignements...). Les AINS peuvent également être à l'origine d'effets indésirables dont le mécanisme est immuno-allergique (éruption, néphrite...).

Quels AINS pour quelles indications en pédiatrie ?

En dehors de l'acide acétyl-salicylique (que nous n'aborderons pas ici), 2 AINS ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France pour la prise en charge de la fièvre chez l'enfant : l'ibuprofène (à partir de 3 mois) et le kétoprofène (à partir de 6 mois). Des AINS sont également indiqués en pédiatrie dans la prise en charge des douleurs modérées. Ainsi, l'ibuprofène a l'AMM dans les affections douloureuses (à partir de 3 mois), alors que l'acide tiaprofénique (à partir de 15 kg) et l'acide niflumique (à partir de 6 mois) ont l'AMM dans la douleur inflammatoire en ORL et en stomatologie. Enfin, d'autres AINS sont indiqués dans l'arthrite chronique juvénile, pathologie où le rapport bénéfice/risque ne prête pas à discussion, raison pour laquelle leurs risques ne seront pas abordés ici.

Une synthèse récente des essais ayant comparé l'ibuprofène au paracétamol a conclu que ces 2 médicaments étaient équivalents dans le traitement de la douleur et de la fièvre, l'ibuprofène ne se distinguant du paracétamol que par un effet clinique un peu plus précoce en cas de fièvre.

Quels effets indésirables des AINS doit-on craindre ?

Les effets indésirables des AINS sont bien connus chez l'adulte. Mais leur utilisation à faible posologie, pour une courte durée, chez un enfant, le plus souvent indemne de maladie chronique, sont des arguments en faveur d'une

meilleure tolérance lors de leur utilisation pour la fièvre et la douleur. Malheureusement peu d'études de pharmacologie et d'épidémiologie ont estimé le risque spécifique d'effet indésirable en dehors de l'hémorragie digestive ou de la fasciite nécrosante lors de l'utilisation d'un AINS comme antalgique ou antipyrétique en pédiatrie. Les autres sources d'information sont la tolérance, évaluée lors des essais cliniques d'efficacité, mais le nombre d'enfants inclus est alors toujours trop faible pour estimer le risque d'effet indésirable dans la population traitée, et les séries de cas publiés ou notifiés aux Centres régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), même si la sous-notification importante rend difficile leur exploitation en terme d'estimation du risque.

Trois grands types d'effets indésirables graves sont rapportés avec les AINS en pédiatrie : les effets indésirables digestifs, rénaux et infectieux.

■ Les effets indésirables digestifs

Dans les essais cliniques évaluant le traitement de la fièvre en pédiatrie, la fréquence des effets indésirables digestifs était plus élevée avec l'ibuprofène qu'avec le paracétamol. Le risque d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale, bien établi chez l'adulte, existe aussi chez l'enfant, même avec les AINS à faible posologie, utilisés en cure courte comme antalgique ou antipyrétique. Ainsi, dans un essai en double insu comparant chez 84 182 enfants fébriles, le paracétamol (12 mg/kg) à l'ibuprofène (5 ou 10 mg/kg), 4 hémorragies digestives ont été observées dans les groupes ibuprofène, soit un risque d'hémorragie digestive estimé à 7,2/100 000 enfants traités IC_{95%} [2 à 18/100 000]. Un bilan des manifestations gastro-intestinales graves rapportées aux CRPV avec les AINS en pédiatrie fait état de 61 cas d'hémorragie digestive haute survenus chez des enfants âgés de 11 mois à 15 ans (dont 20 secondaires à un ulcère). L'AINS concerné était l'acide niflumique, l'ibuprofène ou l'acide tiaprofénique. On peut noter que l'AINS était associé à un salicylé dans 36 % des cas, ou avait été utilisé à une trop

forte posologie ou pour une trop longue durée dans 34 % des cas.

Enfin, une étude épidémiologique récente a montré qu'un traitement par AINS chez l'enfant (en particulier par ibuprofène) était associé à un risque d'hémorragie digestive multiplié par 8 et que, dans un tiers des cas, l'hémorragie faisait suite à un traitement pour fièvre ou douleur, donc à faible posologie.

■ Les effets indésirables rénaux

Les complications rénales des AINS sont de 2 types : fonctionnelles ou immuno-allergiques. L'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle est secondaire à une réduction de la perfusion rénale liée à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, et survient en situation d'hypoperfusion rénale. Cette situation, fréquente chez le sujet âgé, est bien plus rare chez l'enfant sauf en cas de déshydratation aiguë, par exemple dans un contexte de gastroentérite.

Les atteintes rénales d'origine immuno-allergique sont le plus souvent des néphropathies tubulo-interstitielles aiguës, qui surviennent en particulier (mais pas exclusivement) chez des jeunes filles consommant un AINS par intermittence pour dysménorrhée. Une publication rapporte 7 cas d'insuffisance rénale aiguë (IRA) chez des enfants ayant été exposés à 1 à 3 jours d'ibuprofène à dose thérapeutique, ayant guéri en 3 à 9 jours après réhydratation et arrêt de l'AINS, sauf chez un enfant qui a nécessité une dialyse. On peut noter que 4 de ces enfants avaient une hypovolémie probable, l'indication étant une gastroentérite fébrile. Une autre série porte sur 7 patients âgés de 13 à 17 ans qui ont eu une IRA au décours de 1 à 4 jours d'un traitement par AINS. Une hématurie microscopique avec protéinurie était présente 5 fois et une leucocyturie 2 fois. L'histologie rénale, obtenue chez 3 patients, a montré 1 fois des signes d'atteinte interstitielle inflammatoire. Les enfants ont guéri en 7 à 16 jours. Une IRA peut donc compliquer un traitement par AINS à posologie antalgique et de courte durée chez l'enfant, en particulier en cas de déshydratation.

■ Les effets indésirables infectieux :

Le rôle possible des AINS dans l'aggravation de certaines infections bactériennes, en particulier à streptocoque bêta-hémolytique A, est suspecté. Ainsi, en 1995, la survenue de 14 cas de fasciite nécrosante compliquant une varicelle chez l'enfant, dont plus d'un tiers ayant reçu de l'ibuprofène, a conduit la FDA à une mise en garde sur l'utilisation des AINS chez les enfants ayant une varicelle. Sur 3 études épidémiologiques ayant évalué ce risque, 2 ont conclu que la prise d'ibuprofène s'accompagnait d'une augmentation du risque de fasciite nécrosante (OR à 10 [1,3-79,5]) ou d'infection invasive à streptocoque A (OR à 3,9 [1,3-12]).

En France, une étude a également montré que la prise d'AINS (en particulier l'ibuprofène) avant l'admission à l'hôpital était associée à un risque accru de complications suppuratives chez les enfants hospitalisés pour une pneumonie communautaire. Enfin, une autre étude, également française, a estimé à 0,6 % [0,4-0,9] l'incidence des hospitalisations pédiatriques pour infection bactérienne grave après exposition à un AINS.

Mais aucune de ces études ne permet de dire si la prise de l'AINS joue

un rôle promoteur dans la dissémination de l'infection (effet inhibiteur de la fonction leucocytaire, production accrue de cytokines ?) ou si, en masquant les signes cliniques, elle retarde le diagnostic et favorise l'évolution vers une forme plus grave.

■ Autres effets indésirables :

Des manifestations allergiques cutanées et/ou muqueuses (éruption, prurit, urticaire, aggravation d'urticaire chronique, œdème de Quincke, syndrome de Stevens-Johnson...) sont rapportées chez l'enfant, mais semblent plus rares que chez l'adulte. Le risque de crise d'asthme induit par les AINS est, comme chez l'adulte, décrit chez l'enfant asthmatique.

En raison de leur effet antiagrégant plaquettaire, les AINS majorent le risque hémorragique postopératoire dans certains types de chirurgie. Ainsi, après amygdalectomie, les AINS créeraient 2 hémorragies postopératoires pour 100 enfants traités et conduiraient à réopérer 1 enfant sur 29. Enfin, de rares cas d'atteinte hépatique ont été publiés avec l'ibuprofène.

Conclusions

L'utilisation des AINS chez l'enfant peut se compliquer d'effets indésirables quelquefois graves, même

lors d'une utilisation en cure courte pour la fièvre ou la douleur. Si ces complications restent rares, voire exceptionnelles, il est important de souligner que leur nombre peut être réduit par une prescription raisonnée et une information des familles sur les risques de l'automédication. Les AINS ne devraient pas être prescrits (ou administrés en automédication) aux enfants ayant un risque accru de saignements (trouble de l'hémostasie...), porteurs d'une pathologie digestive augmentant le risque de saignements (hernie hiatale...) ou en situation d'hypovolémie (gastroentérite, vomissements importants...). La crainte d'une complication septique devrait également conduire à ne pas les utiliser en cas de varicelle ou d'infection bactérienne (confirmée ou suspectée) et ce, quel qu'en soit le site (pulmonaire, ORL, dentaire...). Il est donc indispensable que le médecin explique aux parents que le paracétamol doit être toujours utilisé en première intention. Le médecin doit également prendre en compte les données de tolérance des AINS pour leur prescription et respecter certaines précautions afin de minimiser le risque d'effet indésirable. ■

BIBLIOGRAPHIE

1. Litalien C, Jacqz-Aigrain E. Risks and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children. A comparison with paracetamol. *Paediatr Drugs* 2001;3:817-58.
2. Titchen T, Cranswick N, and Beggs S. Adverse drug reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, COX-2 inhibitors and paracetamol in a paediatric hospital. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:718-23.
3. Leroy S, Mosca A, Landre-Peigne C, Cosson MA, Pons G. Quel niveau de preuve de l'efficacité et de la sécurité de l'ibuprofène dans ses indications pédiatriques ? . *Archives de pédiatrie* 2007;14:477-84
4. Grimaldi-Bensouda L, Abenhaim L, Michaud L, Mouterde O, et al. Clinical features and risk factors for upper gastrointestinal bleeding in children: a case-crossover study. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:831-37
5. 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: 203-9.
6. Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA* 1995;273:929-33.
7. Autret-Leca E, Bensouda-Grimaldi L, Mauraige C, Jonville-Bera AP. Upper Gastrointestinal Complications associated with NSAIDs in Children. *Thérapie* 2007;62:173-6
8. Ulinski T, Bensman A. Complications rénales des anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Arch Pédiatr* 2004;11:885-8.
9. John CM, Shukla R, Jones CA. Using NSAID in volume depleted children can precipitate acute renal failure. *Arch Dis Child* 2007;92:524-526.
10. Lesko SM, O'Brien KL, Schwartz B, et al. Invasive group A streptococcal infection and nonsteroidal anti-inflammatory drug use among children with primary varicella. *Pediatrics* 2001;107:1108-15.
11. Leroy S, Marc E, Bavoux F, Tréluyer JM, et al. Hospitalization for severe bacterial infections in children after exposure to NSAIDs: a prospective adverse drug reaction reporting study. *Clinical Drug Investigation* [2010, 30(3):179-85
12. Diaz Jara M, Perez Montero A, Gracia Bara MT. Allergic reactions due to ibuprofen in children. *Pediatr Dermatol* 2001;18:66-7.

