

## Fièvre et paracétamol chez l'enfant

Manuel Diezi, Lausanne

La fièvre, ses causes, ses origines et sa prise en charge thérapeutique ont fait l'objet de multiples discussions au fil du temps. Le paracétamol reste le médicament le plus utilisé chez l'enfant pour traiter la fièvre et la douleur, en particulier depuis la description de l'association entre administration d'aspirine et développement de syndrome de Reye<sup>1)</sup>. Malgré cette utilisation massive chez l'enfant, les mécanismes d'action du paracétamol restent cependant peu clairs, et les indications à la médicalisation de la fièvre parfois contradictoires.

Quelques articles récemment parus apportent un éclairage intéressant, en passant en revue les éléments connus à la base des recommandations actuelles quant aux indications, aux doses et aux risques liés à la prescription de paracétamol.

**Paracetamol: a focus for the general pediatrician, Eur J Pediatr 2014; 173: 415–25<sup>2)</sup>**

### Le premier article revient sur les aspects pharmacocinétiques suivants:

- Le duodénum est le site d'absorption principal du paracétamol, par diffusion passive non-ionique, l'absorption au niveau de l'estomac étant insignifiante.
- La biodisponibilité – part mesurable au niveau plasmatique par rapport à la dose totale administrée oralement – est de l'ordre de 60–90%. A noter un délai entre l'administration orale et l'effet observé, différent selon la formulation utilisée: les tablettes et capsules doivent se dissoudre avant d'être absorbables, contrairement aux formes effervescentes ou liquides: 45–60 minutes pour les premières, environ 30 minutes pour les secondes.
- La biodisponibilité et le délai avant concentration au pic lors d'administration par voie rectale restent difficilement prédictibles, variant entre 25 et 95% et 110 et 290 minutes respectivement.
- L'absorption chez le jeune enfant après administration orale est également retardée en raison d'une vidange gastrique moins rapide que chez l'enfant plus âgé. Les valeurs adultes de vidanges gastriques sont atteintes vers les 6–8 mois.

- La liaison protéique est relativement faible (10–25%) et le volume de distribution de l'ordre de 0.8–11 l/kg. Le paracétamol étant hydrophile, ce volume de distribution est plus grand chez le nouveau-né dont la composition corporelle est naturellement plus riche en eau.
- Le paracétamol pénètre dans le liquide céphalo-rachidien et est excrété dans le lait maternel exposant le nourrisson allaité à une fraction estimée à 1.85% de la dose maternelle rapportée.
- Dans une indication à visée antipyrétique, une notion intéressante est le délai observé entre la concentration sérique maximale et l'effet antipyrétique – 1 à 2 heures environ – démontrant l'absence de relation directe entre concentration et effet.
- Il existe, au niveau du compartiment effecteur, des différences de concentrations importantes nécessaires pour un effet antipyrétique ou antalgique: un effet antipyrétique est atteint dès 5 mg/l alors qu'un effet antalgique nécessite une concentration double, de l'ordre de 10 mg/l. Une administration intra-rectale permet d'atteindre une concentration de 5 mg/l aux doses habituellement recommandées, ce qui n'est pas le cas pour les concentrations nécessaires à une analgésie efficace. La relevance clinique d'une telle constatation est l'inutilité de la voie intra-rectale pour une administration à visée antalgique.
- Chez l'adulte, le paracétamol est métabolisé principalement par glucuronidation (50–60%), sulfonation (25–30%) et oxydation (<10%).
- Les métabolites, tous inactifs, sont excrétés par voie rénale de façon dose-dépendante, avec environ 90% de la dose excrétée en 24h.
- L'oxydation du paracétamol est effectuée par l'intermédiaire des cytochromes CYP2E1 et 3A4 en sa forme toxique, le N-acétyl-p-benzo-quinone imine (NAPQI). Le NAPQI est conjugué rapidement aux stocks intracellulaires de glutathion et inactivé. Dans les cas de surdosage massif, les stocks de glutathion sont épuisés et le NAPQI se lie aux protéines mitochondriales.

- Chez l'enfant, si les voies métaboliques sont identiques, les contributions relatives de chacune varient: la sulfonation est mature dès la naissance, mais la glucuronidation prend environ deux ans avant d'atteindre une capacité adulte. La clairance du paracétamol s'en trouve diminuée chez le jeune enfant entraînant un risque accru d'accumulation.
- Les taux et l'activité du CYP2E1 sont plus bas chez les jeunes enfants et ils apparaissent moins susceptibles à l'hépatotoxicité du paracétamol, probablement du fait de cette activité CYP2E1 moindre et d'une capacité augmentée de resynthèse des stocks de glutathion.

### Au niveau des aspects pharmacodynamiques:

- L'action fébrifuge du paracétamol implique principalement une inhibition de la synthèse des prostaglandines au niveau cérébral par inhibition de la voie de la cyclo-oxygénase. Le paracétamol n'a cependant pas d'activité anti-inflammatoire, ni d'action périphérique, ce qui explique son profil de toxicité favorable comparé aux AINS, notamment en ce qui concerne le risque d'ulcères, de troubles de la coagulation, ou de perturbation de la fonction rénale.
- L'activité analgésique fait intervenir différents mécanismes, le principal étant l'inhibition centrale de la synthèse de prostaglandines. D'autres mécanismes d'action impliquent la stimulation de la voie inhibitrice sérotoninergique, une action directe sur les récepteurs aux cannabinoïdes, ainsi qu'un effet inhibiteur sur la transmission douloureuse liée à l'activation des récepteurs NMDA.

### Effets secondaires

- Quelques cas décrits d'éruption cutanées et autres réactions allergiques et de façon anecdotique de cytopénies.
- Des études observationnelles ont lié l'exposition au paracétamol pendant la grossesse à un risque accru d'asthme durant l'enfance. Les mécanismes de cet éventuel association ne sont pas clairs, possiblement liés à une toxicité directe du NAPQI au niveau pulmonaire.
- Une hépatotoxicité est parfois décrite chez l'enfant lors d'utilisation de doses standard de paracétamol, mais elle reste exceptionnelle et probablement liée également à certaines conditions cliniques (diabète, obésité, malnutrition chronique, jeun pro-

longé, myopathies, hyperactivité CYP2E1) ou lors d'association à d'autres médicaments hépatotoxiques ou inducteurs du CYP2E1 (carbamazépine, isoniazide, phénobarbital, rifampicine, éthanol).

#### Utilisation clinique:

##### Fièvre:

- La fièvre en soi n'étant pas une maladie mais une réponse physiologique avec des effets positifs dans la lutte contre les infections, son intensité et la rapidité de sa disparition n'étant pas prédictible de la sévérité de l'infection, et le lien entre fièvre élevée et augmentation du risque de convulsion fébrile n'étant pas établi, le traitement fébrifuge de façon générale n'est généralement indiqué que chez les enfants qui semblent mal supporter une température élevée.
- Les doses habituellement recommandées sont de 5–15 mg/kg chaque 4–6h oralement ou 15–20 mg/kg en intra-rectal (dose quotidienne maximale 75 mg/kg). L'effet apparait en général dans les 30–60 minutes, avec 80% des enfants démontrant une réponse.
- Aucune preuve n'a démontré l'intérêt d'une dose de charge dans la réponse.
- L'administration orale – par opposition à une administration intra rectale- est en général recommandée en raison d'une prédictibilité supérieure de l'absorption, sauf en cas de vomissements.
- L'association avec un AINS (ibuprofène en général) donné en alternance peut augmenter légèrement l'efficacité en terme de diminution de la température, sans que les risques associés ne soient clairement établis.

##### Douleur:

- Médicament de choix pour les douleurs légères à modérées en monothérapie et en association avec un opiacé pour les douleurs modérées à sévères.
- L'efficacité semble similaire à celle des AINS, mais le profil toxicologique du paracétamol parle en sa faveur.
- L'administration intra-rectale devrait être évitée dans le traitement de la douleur, les taux nécessaires n'étant pas atteints aux doses recommandées.
- L'administration par voie intraveineuse peut être préférée lors de douleurs modérées à sévères, le délai d'action étant raccourci et le profil pharmacocinétique étant plus prédictible qu'après administration orale.

#### Managing fever in children: a national survey of parent's knowledge and practice in France, PLOS one 2013; 8 (12): e83469<sup>3)</sup>

Le second article présente une étude observationnelle conduite, au niveau national en France, entre 2007 et 2008 avec comme but d'évaluer les connaissances et pratiques des parents face à un enfant fébrile.

Au niveau international, plusieurs agences de santé gouvernementales ou sociétés médicales ont édictés des recommandations quant à la prise en charge des enfants présentant un état fébrile.

Afin d'évaluer les causes des différences observées entre ces recommandations et la pratique parentale, les auteurs ont conduit une étude observationnelle, d'envergure nationale, sur 8 mois.

Un peu plus de 11'000 médecins généralistes, pédiatres et pharmaciens ont été contactés afin d'inclure 5 patients chacun, âgés de 1 mois à 12 ans, de façon consécutive et qui présentaient de la fièvre depuis moins de 48h. Les parents qui acceptaient de participer à l'étude ont ensuite rempli un questionnaire relatif à leurs connaissances et aux aspects pratiques de la prise en charge des états fébriles chez leur enfant. Les pratiques rapportées ont été comparées aux recommandations de sociétés professionnelles de langue française ainsi que celles édictées par l'Association Américaine de Pédiatrie (American Academy of Pediatrics, AAP) et par l'Institut National Britannique pour la Santé et l'Excellence Clinique (UK National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE).

Cinq variables ont été analysées: 1) moyens de mesure de la température; 2) seuils de définition de la fièvre; 3) température au delà de laquelle un traitement antipyrétique est indiqué; 4) traitements physique et 5) médicaments de la fièvre.

Les résultats montrent un taux moyen de participation des professionnels de la santé faible, 13%, mais attendu dans ce genre d'étude. Du coté des parents, les auteurs ont collecté des questionnaires valides chez 4866 enfants enrôlés par des médecins (3270 par des généralistes et 1596 par des pédiatres) ainsi que 1730 par des pharmaciens. 34% des parents avaient un degré d'étude supérieur à

un baccalauréat. L'âge moyen des patients était de 3.7 ans (+/- 2.7), la température moyenne de 38.9°C (+/- 0.6°C).

Dans la plupart des cas (89%), la méthode de mesure de la température était conforme aux recommandations considérées, surtout si le parent accompagnant avait une formation supérieure et que le professionnel de santé était un pédiatre ou un pharmacien avec une expérience de pratique supérieure à 25 ans.

61% des parents ont utilisé un seuil de température supérieur à 38°C, conforme aux recommandations pour administrer un antipyrétique, alors que 27% des parents ont considéré un seuil plus élevé et 11% un seuil plus bas. Cette recommandation était surtout suivie si le parent accompagnant était la mère et que l'enfant avait été enrôlé par un pédiatre.

90% des parents ont débuté une prise en charge non-médicamenteuse avant la consultation chez le professionnel de santé, notamment en hydratant (78%) et déshabillant (62%) l'enfant ou en diminuant la température de la chambre (27%). 15% ont utilisé ces recommandations de façon concomitante.

91% des enfants ont reçu un antipyrétique avant la consultation avec le professionnel de la santé dont 74% un seul médicament, principalement si l'enfant avait été recruté par un médecin plutôt qu'un pharmacien. Dans la plupart des cas, le médicament administré était le paracétamol (85%), suivi de l'ibuprofène (13%) et de l'aspirine (1%). Les doses et intervalles recommandés ont été suivis chez 24% des enfants recevant du paracétamol et 14% de ceux recevant de l'ibuprofène. L'administration selon les recommandations était principalement respectée si l'enfant était accompagné de sa mère et recruté par un généraliste expérimenté.

Chez 13 patients, 0.3% des cas, tous ces aspects ont été suivis selon les recommandations considérées.

Par rapport à des études historiques, les auteurs notent une diminution de l'utilisation de bains, de traitements médicamenteux combinés et d'aspirine. Il n'y a cependant pas d'amélioration concernant les valeurs seuils de définition de la fièvre ou des moyens de la mesurer.

En conclusion, les auteurs relèvent que si les connaissances et les attitudes des parents vis à vis de la fièvre chez leur enfant sont plus souvent en accord avec les recommandations que dans des études historiques, certains aspects restent cependant améliorables. Ceci pourrait se faire notamment par l'intermédiaire d'une éducation thérapeutique concernant l'utilisation concomitante de plusieurs techniques non-médicamenteuses, l'indication aux traitements médicamenteux et leur posologie, en ciblant de façon préférentielle les parents les moins éduqués.

Ces deux articles récents résument donc de façon relativement exhaustive les connaissances actuelles relatives aux mécanismes d'action, métabolisme et élimination, effets secondaires et utilisation dans la vie de tous les jours d'un des médicaments les plus fréquemment prescrit chez l'enfant, à côté des antibiotiques et antiallergiques. Les réponses à certaines questions, notamment sur l'indication au traitement fébrifuge et les méthodes d'administration ne sont cependant pas résolues: la plupart des recommandations actuelles préconisent une administration seulement chez les enfants supportant mal l'augmentation de leur température, mais sans qu'il n'existe d'études ou de moyens de mesure validés et utilisable à domicile par des parents pour évaluer l'inconfort et donc l'indication à un traitement médicamenteux. D'autre part, les aspects pharmacocinétiques tendraient à recommander l'administration régulière pendant quelques jours de paracétamol, indépendamment de l'état clinique, de façon à obtenir une concentration sérique – et locale au niveau du compartiment effecteur – stable, synonyme d'efficacité. Ces aspects théoriques vont cependant à l'encontre de la pratique courante dans la plupart des cas et de l'évolution observée dans les recommandations de prise en charge de la fièvre chez l'enfant édictée par la plupart des sociétés de spécialistes.

Les recommandations publiées dans ce journal en 2003 par Rodo von Vigier<sup>4)</sup> restent donc d'actualité et sont rappelées ci-dessous

- La fièvre ne doit pas être traitée dans tous les cas.
- L'indication principale est le confort du patient.
- Le traitement de la fièvre n'a pas d'effet statistiquement prouvé sur le risque de récurrence d'une convulsion fébrile.
- L'efficacité par voie orale des antipyrétiques est meilleure que par voie rectale. Les salicylés sont contre-indiqués chez l'enfant avec une maladie infectieuse.
- Les mesures physiques sont de préférence un traitement complémentaire à la pharmacothérapie, mais elles sont souvent mal tolérées.

#### Références

- 1) Committee on Infectious Diseases. Aspirin and Reye syndrome. *Pediatrics*. 1982 Jun; 69 (6): 810-2.
- 2) Marzuillo P, Guarino S, Barbi E. Paracetamol: a focus for the general pediatrician. *Eur J Pediatr*. Springer Berlin Heidelberg; 2014 Apr; 173 (4): 415-25.
- 3) Bertille N, Fournier-Charrière E, Pons G, Chalumeau M. Managing fever in children: a national survey of parents' knowledge and practices in France. Esposito S, editor. *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2013; 8 (12): e83469.
- 4) Vigier von R. Traitement de la fièvre de l'enfant. *PAEDIATRICA*. 2003; 14 (1): 28-32.

#### Correspondance

Dr Manuel Diézi  
Hémato-Oncologie Pédiatrique et  
Pharmacologie Clinique, CHUV  
1011 Lausanne  
[manuel.diezi@chuv.ch](mailto:manuel.diezi@chuv.ch)