

THESE
Pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Mademoiselle Karine BEGNAUD

Présentée et soutenue publiquement le 21 janvier 2005

**COMPLICATIONS INFECTIEUSES CHEZ L'ENFANT
COÏNCIDANT AVEC LA PRISE D'IBUPROFENE :
Analyse de 26 cas, bilan de la banque nationale de
pharmacovigilance.**

Président : M. Jean-Yves PETIT, Professeur de Pharmacologie

Membres du jury : Mme Pascale JOLLIET, Professeur de Pharmacologie

M. Georges PICHEROT, Pédiatre

Mme Gwenaëlle VEYRAC, Médecin

Remerciements :

A Monsieur le Professeur Jean-Yves PETIT

Pour avoir accepté de présider le jury de cette thèse.

A Madame le Docteur Gwenaëlle VEYRAC

Pour m'avoir conseillée et encouragée tout au long de ce travail. Je la remercie de sa disponibilité et de sa gentillesse

A Madame le Professeur Pascale JOLLIET

Pour m'avoir guidée et avoir accepté de diriger cette thèse

Au Docteur Picherot, pédiatre au CHU de Nantes

Pour m'avoir donné l'idée de réfléchir à ce sujet, m'avoir permis de consulter les dossiers de pédiatrie et surtout m'avoir passionnée par son savoir et son dévouement auprès des enfants lors de mon stage hospitalier en pédiatrie.

Au Docteur Jégou, Médecin ORL

Pour avoir consacré de son temps afin de m'aider dans mes recherches. Même si, mon sujet ayant évolué au fil du temps, s'est éloigné de sa spécialité, je tiens à le remercier de son accueil, de sa gentillesse et de sa générosité.

A Yann

Pour son soutien et ses précieux conseils lors de mes nombreux soucis informatiques.

A mes parents, ma famille

Pour m'avoir toujours entourée et encouragée.

Table des matières

<i>Remerciements</i> :	2
<i>I INTRODUCTION</i>	11
<i>II BILAN DE LA LITTERATURE</i>	13
1) <u>Ibuprofène : pharmacologie et effet immunosuppresseur des AINS</u>	13
a) L'inhibition des cyclooxygénases	14
b) Nouveaux mécanismes d'action : effets COX-indépendants.....	19
c) Les AINS et l'immunité	25
d) Pharmacocinétique	33
2) <u>Complications infectieuses en ORL</u>	34
3) <u>Complications infectieuses des varicelles</u>	36
<i>III MATERIEL ET METHODES</i>	43
1) <u>Relevé de cas dans le service de pédiatrie du CHU de Nantes sur la période 2001-2003</u> 43	
2) <u>Système national de pharmacovigilance</u>	44
a) Définition de la pharmacovigilance	44
b) Système national de pharmacovigilance.....	44
c) La Banque Nationale de Pharmacovigilance	47
d) Méthode d'interrogation de la banque nationale de pharmacovigilance	49
3) <u>Méthode d'imputabilité</u>	53
a) L'imputabilité intrinsèque	54
b) L'imputabilité extrinsèque	58
<i>IV RESULTATS</i>	60
1) <u>Descriptif des cas cliniques</u>	60
a) Bilan des observations concernant des complications à point de départ ORL	60
b) Bilan des observations concernant des complications au cours d'une varicelle.....	62
2) <u>Bilan de la banque nationale de pharmacovigilance</u>	65

a) Bilan des observations notifiées concernant des complications à point de départ ORL	65
b) Bilan des observations notifiées concernant des complications survenues dans le cadre d'une varicelle	69
c) Bilan des observations notifiées concernant des complications infectieuses d'origines diverses	72
d) Bilan des observations notifiées concernant des complications survenues chez des adultes	75
V DISCUSSION	78
<u>1) Comparaison entre les cas étudiés et la littérature</u>	<u>80</u>
a) le patient	80
b) Le délai de survenue	81
c) Identification du germe	81
d) Traitement antibiotique	82
<u>2) Limites de la méthode de Bégaud et al. et des thésaurus</u>	<u>83</u>
<u>3) Revue des études récentes concernant l'ibuprofène et les infections</u>	<u>85</u>
<u>4) Hypothèses physiopathologiques</u>	<u>87</u>
<u>5) Prise en charge de la fièvre chez l'enfant</u>	<u>88</u>
<u>6) Décision prise par l'AFFSaPS à propos de l'utilisation d'ibuprofène dans le cadre d'une varicelle</u>	<u>91</u>
<u>7) Ibuprofène et complications infectieuses en ORL</u>	<u>93</u>
VI CONCLUSION	95
BIBLIOGRAPHIE	98
ANNEXES	106

Table des figures

Figure 1: Cascade de l'acide arachidonique	15
Figure 2: Organigramme du système français de pharmacovigilance	47
Figure 3: Schéma de la peau[55].....	51
Figure 4: Fréquence d'emploi des antibiotiques chez les cas nantais ORL.....	62
Figure 5: Fréquence d'emploi des antibiotiques chez les cas nantais de varicelle.....	64
Figure 6: Fréquence d'emploi des antibiotiques chez les cas nationaux ORL	67
Figure 7: Fréquence d'emploi des antibiotiques pour les cas nationaux de varicelle.....	71
Figure 8: Fréquence d'utilisation des antibiotiques chez les cas nationaux de complications infectieuses d'origine diverse	74

Table des tableaux

Tableau I: Sélectivité de l'ibuprofène vis à vis des cyclooxygénases	19
Tableau II: Termes sélectionnés pour l'interrogation de la banque nationale de pharmacovigilance	50
Tableau III: Critères chronologiques de la méthode d'imputabilité	56
Tableau IV: Critères sémiologiques de la méthode d'imputabilité	57
Tableau V: Table de décision de l'imputabilité intrinsèque	58
Tableau VI: Comparaison des cas étudiés.....	80

Table des annexes :

<u>Annexe n°1</u> : Notifications Nantaises : Pathologies ORL.....	107
<u>Annexe n°2</u> : Notifications Nantaises : Cas de varicelle.....	110
<u>Annexe n°3</u> : Banque Nationale de Pharmacovigilance : Cas de pathologies ORL.....	112
<u>Annexe n°4</u> : Banque Nationale de Pharmacovigilance : Cas de varicelle.....	115
<u>Annexe n°5</u> : Banque Nationale de Pharmacovigilance : Cas de pathologies d'origine diverse	120
<u>Annexe n°6</u> : Banque Nationale de Pharmacovigilance : Cas de complications infectieuses survenues chez des adultes.....	122
<u>Annexe n°7</u> : Communiqué de presse de l'AFSSaPS du 15 juillet 2004.....	123

Liste des abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique
AFSSaPS : agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé
AINS : anti-inflammatoires non-stéroïdiens
AMM : autorisation de mise sur le marché
AMP : acide adénosine monophosphorique
AP-1 : activator protein 1
ARNm : acide ribonucléique messenger
B : score bibliographique
C : score chronologique
CHU : centre hospitalier universitaire
CMH-I : complexe majeur d'histocompatibilité de classe I
CMH-II: complexe majeur d'histocompatibilité de classe II
COX : cyclooxygénase
CREB : cAMP response element binding protein
CRPV : centre régional de pharmacovigilance
CSP : comité des spécialités pharmaceutiques
DDL : dear doctor letter
DHB : dermohypodermite bactérienne
DHBN : dermohypodermite bactérienne nécrosante
ERK : extracellular signal-regulated kinase
FDA : food and drug administration
FN : fasciite nécrosante
GM-CSF : granulocyte macrophage colony-stimulating factor
HETE : acide hydroxy-éicosatétraénoïque
HPETE : acide hydroperoxyéicosatétraénoïque
HSF-1 : heat shock transcription factor
I : imputabilité intrinsèque
IFN : interféron
Ig : immunoglobuline
IKK β : inhibitor κ B kinase

IL : interleukine
iNOS : inducible nitric oxide synthetase
I κ B α : inhibitor κ B α
J.O. : journal officiel
L : examen complémentaire spécifique fiable
LPS lipopolysaccharide
MAP-kinase : mitogen-activated protein kinase
NAG-1 : NSAID-activated gene-1
ND : non déterminé
NF-AT : nuclear factor of activated T-cells
NF- κ B : nuclear factor κ B
OMS : organisation mondiale de la santé
ORL : oto-rhino-laryngologie
PG : prostaglandine
PPAR : peroxisome proliferator-activated receptor
R : réadministration du médicament
RCP : résumé des caractéristiques du produit
RMO : référence médicale opposable
RSK2 : ribosomal S6 kinase 2
S : score sémiologique
SAMU : service d'aide médicale d'urgence
SHBA : streptocoque β -hémolytique du groupe A
SNIP : syndicat national de l'industrie pharmaceutique
SOC : classe-organe
STAT : signal transducer and activator of transcriton
TCR : T-cell antigen receptor
TGF- β : transforming growth factor β
Ti : terme inclus
TNF : tumor necrosis factor
Tp : terme préférentiel
TxA2 : thromboxane A2
VZV : varicella zoster virus

I INTRODUCTION

La fièvre est un symptôme traité depuis environ deux millénaires. Elle a longtemps été considérée comme une maladie à part entière et non comme l'expression d'une pathologie. Aujourd'hui encore, de nombreuses personnes pensent à tort que ce symptôme est représentatif de la gravité d'une maladie. Dès l'antiquité, les médecins grecs et égyptiens connaissaient et utilisaient les propriétés antipyrétiques de l'écorce de saule (*Salix alba*)[1]. De cette plante a été extrait l'acide salicylique, molécule de laquelle dérive l'acide acétylsalicylique, c'est à dire l'aspirine. L'aspirine, synthétisé en 1852, a été le premier antipyrétique commercialisé en 1899. Dans les années suivantes, de nombreux autres antipyrétiques ont été découverts dont le paracétamol puis l'ibuprofène. Les antipyrétiques sont aujourd'hui largement utilisés puisque le traitement symptomatique de la fièvre est devenu systématique.

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien appartenant à la famille des dérivés de l'acide propionique. Il a été introduit en France en 1986 sur prescription médicale. Il est disponible en vente libre depuis 1995 en France, et l'a été dès 1984 aux Etats Unis. Il est devenu l'un des deux antalgiques-antipyrétiques majeurs en France depuis quelques années. En 2003, il représentait 23% du marché français des antalgiques-antipyrétiques[2]. En effet, de nombreuses études ont montré qu'il développait très peu d'effets indésirables par rapport à l'aspirine. Sa toxicité digestive est relativement faible[3, 4], de même que sa toxicité rénale[5]. Il possède de plus une activité anti-aggrégant plaquettaire minime. Il est donc présenté comme un médicament sûr et efficace, notamment chez les enfants[6]. Ses formes pédiatriques peuvent être utilisées à partir de trois mois en France (pour la spécialité Nureflex[®] enfants et nourrissons) et au Royaume Uni, tandis que la limite d'âge a été fixée à six mois dans d'autres pays et pour la spécialité française Advil[®] enfants et nourrissons.

Par ailleurs, l'association entre l'utilisation d'aspirine chez des enfants atteints de varicelle ou d'autres viroses et le développement d'un syndrome de Reye est aujourd'hui bien décrite. Au vu de ces différents éléments, l'ibuprofène a progressivement remplacé l'aspirine et l'incidence du syndrome de Reye a depuis considérablement diminué[7].

L'ibuprofène est l'un des anti-inflammatoires non-stéroïdiens les plus utilisés. En effet, il possède deux grands types d'indications :

- le traitement symptomatique des pathologies inflammatoires en rhumatologie notamment comme les rhumatismes inflammatoires chroniques ou la polyarthrite rhumatoïde. Il est alors utilisé à des doses allant de 1200mg à 3600mg par jour chez l'adulte, sur prescription médicale.

- le traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et les états fébriles à des doses de 600 à 1200mg par jour chez l'adulte et 20 à 30mg/kg/jour chez l'enfant en 3 ou 4 prises sans dépasser 30mg/kg/jour.

Pourtant, bien que son efficacité et sa faible toxicité soient incontestables, son rôle dans l'apparition de certaines complications infectieuses est aujourd'hui évoqué. De nombreux cas de fasciite nécrosante secondaires à l'administration d'un anti-inflammatoire non-stéroïdien ont été décrits dans la littérature depuis 1966. Les cas les plus fréquents concernent des enfants traités par de l'ibuprofène au cours d'une varicelle. Il est apparu chez certains de ces enfants une surinfection de l'éruption varicelleuse se compliquant de fasciite nécrosante. Bien qu'aucune étude scientifique n'ait encore pu démontrer le rôle exact de l'ibuprofène dans ce phénomène, ce fait est connu et pris en compte par de nombreux pédiatres. L'hypothèse selon laquelle l'ibuprofène exercerait un effet immunodépresseur est l'une des théories retenues par certains auteurs pour expliquer ces complications. Se pose alors une question : l'ibuprofène peut-il entraîner des complications lors d'une administration dans d'autres infections habituellement bénignes? Ainsi, en oto-rhino-laryngologie, l'utilisation des anti-inflammatoires non-stéroïdiens est très controversée dans le traitement des affections ORL.

Je me propose de rapporter les connaissances actuelles sur le rôle de l'ibuprofène dans l'apparition de complications infectieuses. Pour cela, j'étudierai la littérature ainsi que 26 cas de complications infectieuses coïncidant avec la prise d'ibuprofène. Ce bilan sera complété par l'étude de la banque nationale de pharmacovigilance.

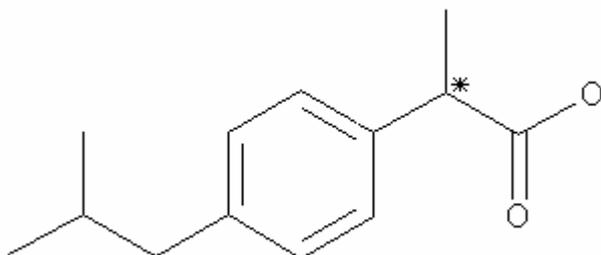
II BILAN DE LA LITTÉRATURE

1) Ibuprofène : pharmacologie et effet immunosuppresseur des AINS

En 1971, Vane a montré que les anti-inflammatoires non-stéroïdiens inhibent la biosynthèse de prostaglandines et a permis de comprendre le mécanisme d'action de ces molécules. Par la suite, de nombreuses études ont confirmé ce mécanisme et ont contribué à en préciser la nature. Nous savons aujourd'hui que c'est en inhibant les cyclooxygénases que les anti-inflammatoires non-stéroïdiens diminuent la synthèse des prostaglandines.

L'ibuprofène, comme tous les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, inhibe les cyclo-oxygénases 1 et 2. Il provoque une inhibition réversible de ces enzymes. Il s'agit d'une compétition de deux substrats pour une enzyme ; la liaison du substrat naturel (acide arachidonique) étant diminué par l'ibuprofène. En effet, bien que n'ayant aucune relation structurale avec l'acide arachidonique, l'ibuprofène se fixe sur la même zone hydrophobe que ce dernier dans le système enzymatique. Ainsi, il inhibe la formation des prostanoides : les prostaglandines, les prostacyclines et les thromboxanes. Ce mécanisme est aujourd'hui bien connu mais de nouvelles études montrent actuellement que les anti-inflammatoires non-stéroïdiens agissent aussi par d'autres mécanismes qui restent à déterminer précisément.

Appartenant à la famille des dérivés propioniques, l'ibuprofène présente un carbone asymétrique dans sa formule chimique :



Cette propriété chimique signifie qu'il peut se présenter sous deux formes isomériques : un isomère lévogyre et un isomère dextrogyre. Il est commercialisé sous forme racémique alors que l'isomère dextrogyre, qui correspond au S-ibuprofène, est manifestement le plus actif. Arrivé dans l'organisme, l'isomère lévogyre (le R-ibuprofène) peut se transformer en son symétrique actif. Cette métabolisation permet d'expliquer en partie la variabilité interindividuelle dans la réponse à l'ibuprofène.

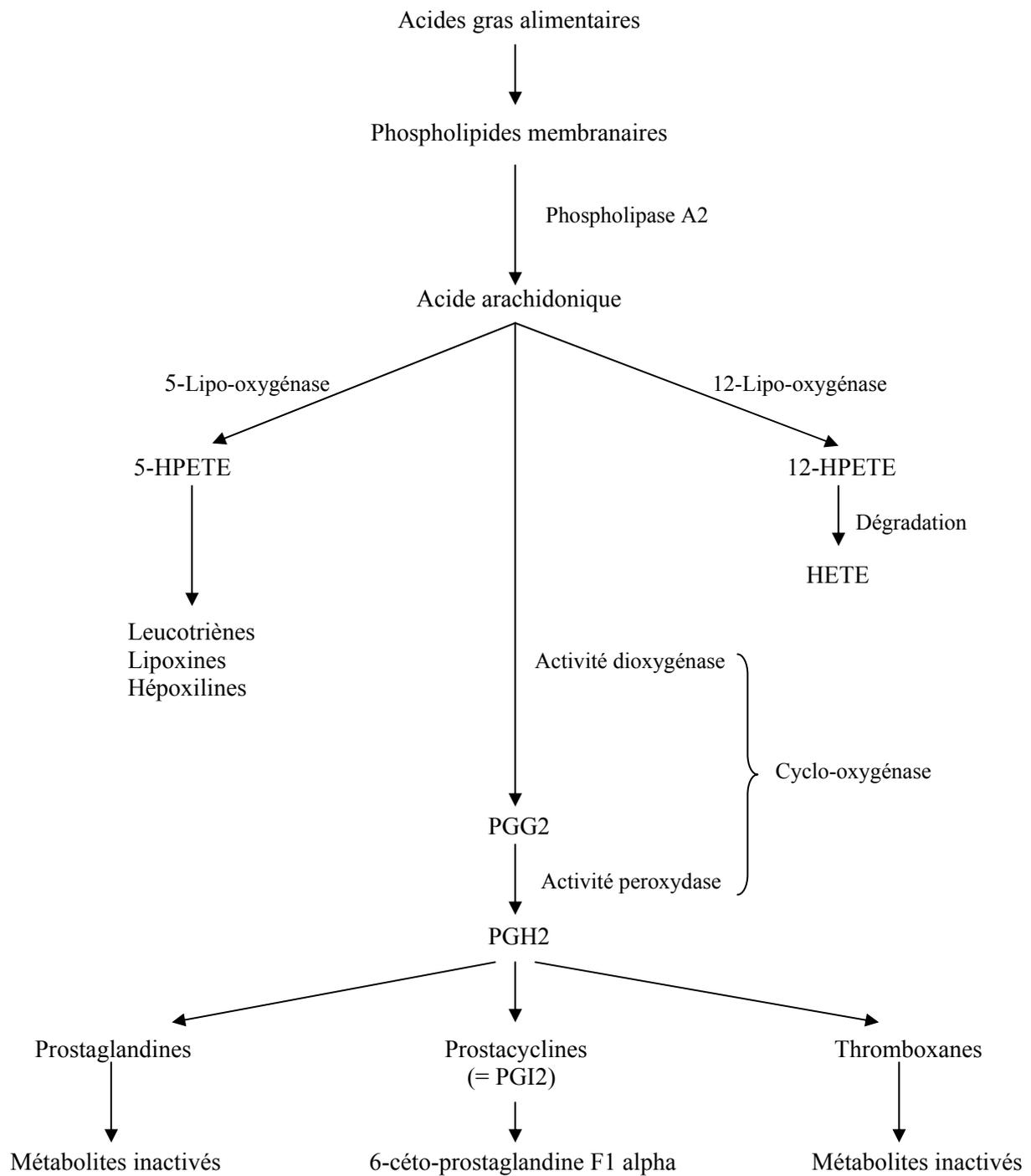
a) L'inhibition des cyclooxygénases

Les cyclooxygénases sont des enzymes du métabolisme de l'acide arachidonique. Elles permettent la production de prostanoïdes qui sont des eicosanoïdes dérivés de l'oxydation enzymatique de l'acide arachidonique.

L'acide arachidonique est un acide gras polyinsaturé des phospholipides membranaires. Il est métabolisé en eicosanoïdes selon trois voies :

- la voie de la 5-lipoxygénase qui conduit à la formation des leucotriènes
- la voie de la 12-lipoxygénase qui produit l'acide hydroxy-éicosatétraénoïque (HETE)
- la voie de la cyclooxygénase (COX) qui permet la formation de prostanoïdes.

La cascade de l'acide arachidonique est détaillée dans la figure 1.



HPETE : acide hydroperoxyeicosatétraénoïque

HETE : acide hydroxyeicosatétraénoïque

Figure 1: Cascade de l'acide arachidonique

La cyclooxygénase catalyse deux réactions distinctes. L'acide arachidonique est transformé dans un premier temps en prostaglandine G₂ (PGG₂) : activité dioxygénasique. Instable, la PGG₂ est alors convertie en prostaglandine H₂ (PGH₂) : activité hydroxyperoxydasique. La PGH₂ est une molécule carrefour dont l'utilisation varie selon les cellules et selon leur équipement enzymatique.

Dans les plaquettes, la PGH₂ est transformée en thromboxane A₂ (TxA₂) qui provoque l'agrégation plaquettaire ainsi qu'une vasoconstriction. Sa dégradation aboutit au thromboxane B₂.

Les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses produisent de la prostacycline (PGI₂) instable transformée en 6-céto-prostaglandine F_{1α}. La PGI₂ est un antagoniste naturel du TxA₂. Elle est vasodilatatrice et s'oppose à l'agrégation plaquettaire.

Par ailleurs, toutes les cellules possèdent des isomérases et des réductases qui permettent la formation de différentes prostaglandines à partir de la PGH₂ : PGE₂, PGD₂, PGF_{2α}.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines par l'ibuprofène permet d'expliquer son activité ainsi que ses principaux effets secondaires.

Les prostaglandines sont des médiateurs de l'inflammation. Chaque classe de prostaglandines (PGE₂, PGI₂, PGF₂, PGD₂) interagit avec un type de récepteur constitué d'une protéine G à 7 hélices transmembranaires. Ces récepteurs sont couplés à une adénylcyclase ou à une phospholipase C. De leur activation résulte la production de deux seconds messagers : l'AMP cyclique et l'ion calcium qui entraînent des cascades de réactions intracellulaires. De plus, des récepteurs aux prostaglandines ont été décrits sur la membrane nucléaire. Ils semblent préférentiellement couplés à la COX-2.[8]

La PGE₂ est vasodilatatrice et agit sur le centre de la thermorégulation. Elle peut être, selon la situation étudiée, pro- ou anti-inflammatoire et immunorégulatrice. In vitro, la PGE₂ inhibe l'activation des lymphocytes T, module l'activation des cellules B et la production d'anticorps. En élevant le taux d'AMP cyclique intracellulaire, elle diminue la production d'interleukine-2 (IL-2) et d'interféron- γ (IFN- γ) par les lymphocytes TH1, augmente la production d'interleukine-5 (IL-5) et de granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) et augmente l'expression des récepteurs de l'interleukine-1 (IL-1) sur les

fibroblastes et les cellules mononucléées sanguines. A faible dose, elle inhibe la libération des hydrolases lysosomiales par les polynucléaires neutrophiles, la mobilité et la phagocytose des macrophages. A forte dose, ces effets sont inversés. La diminution de la synthèse des prostaglandines par les anti-inflammatoires non stéroïdiens, dont l'ibuprofène, explique leur action anti-inflammatoire.

De plus, les prostaglandines sensibilisent les récepteurs périphériques de la douleur à l'action algogène d'autres médiateurs (bradykinines et histamine). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens s'opposent à cet effet de sensibilisation et diminuent donc la douleur.

Enfin, les vaisseaux sanguins deviennent plus sensibles à l'augmentation de leur perméabilité par d'autres médiateurs en présence de prostaglandines. Ceci explique l'action anti-oedémateuse des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Autre propriété majeure de l'ibuprofène, son activité antipyrétique s'explique par l'inhibition de la PGE1 et de la PGE2 au niveau du centre hypothalamique de la régulation thermique. Le thermostat hypothalamique est ramené à sa valeur normale. En effet, l'augmentation de la température est due à la présence de pyrogènes exogènes (bactéries, virus, etc.) qui conduisent à la libération des cytokines dont les plus importantes sont l'IL-1, l'IL-6, le tumor necrosis factor (TNF) et les interférons. Ces pyrogènes augmentent la synthèse des prostaglandines, notamment des PGE1 et PGE2. De plus, les anti-inflammatoires non-stéroïdiens entraînent une vasodilatation périphérique cutanée ce qui augmente la thermolyse cutanée. Ce deuxième mécanisme participe, bien que dans une proportion moindre, à l'activité antipyrétique de l'ibuprofène.[9]

Actuellement, deux isoformes de cyclooxygénases ont été identifiées : la cyclooxygénase-1 ou COX-1 et la cyclooxygénase-2 ou COX-2. Bien que leur structure protéique soit très proche, le rôle de ces deux isoformes et leur concentration dans les différents tissus sont différents. La COX-2 est très impliquée dans la réaction inflammatoire alors que la COX-1 participe à l'homéostasie des cellules. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens possèdent différents profils pharmacologiques d'inhibition de la COX-1 et de la COX-2.

La COX-1 est la forme constitutive de l'enzyme. Elle est présente de façon ubiquitaire, notamment dans les plaquettes, l'endothélium, la muqueuse gastrique et les reins.

Le rôle principal de la COX-1 est de fournir le précurseur des prostaglandines pour la régulation de l'homéostasie. En effet, elle permet la synthèse de thromboxane A2 par les plaquettes (vasoconstricteur et agrégant plaquettaire) et celle de prostacycline ou PGI2 par les cellules endothéliales (vasodilatatrice). L'équilibre entre ces deux systèmes permet la régulation de la contractilité des vaisseaux.

La COX-1 participe aussi à deux autres systèmes physiologiques permettant une vasodilatation dans des conditions de constriction. Au niveau des reins et de l'estomac, des stimuli normaux modifient le flux sanguin. Lorsque le flux sanguin est diminué, les reins produisent de l'angiotensine pour provoquer une vasoconstriction et ainsi maintenir une pression sanguine correcte. L'angiotensine provoque aussi la synthèse de prostaglandines par la voie de la COX-1 présente au niveau des vaisseaux, des glomérules et des tubes collecteurs rénaux. Ces prostaglandines vasodilatatrices permettent de maintenir un flux sanguin rénal approprié et une bonne filtration glomérulaire pendant les états de vasoconstriction. De même, au niveau de l'estomac, les prostaglandines permettent de réguler le flux sanguin de la microcirculation dans la muqueuse stomacale et favorisent la synthèse de mucus gastrique.

Lorsque cette enzyme est inhibée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens, ces mécanismes de régulation sont altérés. De ce fait, les anti-inflammatoires non stéroïdiens présentent potentiellement une toxicité rénale, gastrique et une action anti-agrégante plaquettaire. Ces effets sont d'intensité variable selon les molécules[10].

La COX-2 est la forme inductible de l'enzyme. Elle n'est présente qu'en très faible quantité à l'état basal dans les cellules excepté dans le système nerveux central, le cortex rénal et l'ovule mature. Elle est générée lors d'une réaction inflammatoire sous l'effet de cytokines, de promoteurs de tumeur et des lipopolysaccharides (LPS). L'IL-1 et le TNF α (cytokines proinflammatoires) augmentent la transcription du gène de la COX-2 tandis que l'IL-10 et l'IL-4 (cytokines anti-inflammatoires) inhibent cette transcription.

L'activité anti-inflammatoire semble donc provenir de l'inhibition de la COX-2 principalement tandis que la COX-1 serait responsable des effets indésirables. De nouveaux anti-inflammatoires sélectifs de la COX-2 ont donc été mis sur le marché (rofécoxib, célécoxib) et présenteraient moins de toxicité gastrique que les anti-inflammatoires non-sélectifs. Le rofécoxib vient d'être retiré du marché du fait de la survenue d'accidents cardiovasculaires après des traitements longs (18 mois).

L'ibuprofène inhibe les deux isoformes de la COX. Sa sélectivité vis à vis de la COX-2 est variable selon les études[11] mais elle reste faible (Tableau I) :

	Mitchell	Battistini	Laneuville
IC50	15	20.9	3.1

Tableau I: Sélectivité de l'ibuprofène vis à vis des cyclooxygénases

IC50 = ratio COX-1/COX-2 (concentration du produit nécessaire à une inhibition de 50% de l'activité enzymatique de la COX-2 / concentration du produit nécessaire à une inhibition de 50% de l'activité enzymatique de la COX-1)

L'ibuprofène n'est pas sélectif de la COX-2. Pourtant, il ne présente que très peu d'effets indésirables gastriques et rénaux et son activité anti-agrégant plaquettaire est minime.

b) Nouveaux mécanismes d'action : effets COX-indépendants

Il apparaît aujourd'hui certain que les anti-inflammatoires non-stéroïdiens n'agissent pas uniquement via les cyclooxygénases mais présentent d'autres mécanismes d'action. Ainsi, il a été montré que les AINS interfèrent avec de nombreux facteurs de transcription. Ces découvertes sont récentes et leurs conséquences physiologiques sont encore mal connues. Elles permettent toutefois de réaliser la complexité d'action des AINS sur l'organisme.

B1) Les PPARs

Les PPARs (Peroxisome Proliferator-activated Receptor) sont des facteurs de transcription qui peuvent être activés par différents ligands. Découverts dans les années 90, on en connaît à ce jour trois sous-types : PPAR α , PPAR δ (encore appelé PPAR β) et PPAR γ . Leur structure présente une grande homologie, mais leur répartition tissulaire sont différentes et chacun présente des ligands spécifiques.

Le PPAR α est exprimé de manière importante dans les tissus qui utilisent les acides gras comme source principale d'énergie tels que les hépatocytes, les cellules musculaires cardiaques ainsi que les cellules épithéliales du tube proximal rénal.

L'expression du PPAR γ est plus importante dans les tissus adipeux. Il joue un rôle important dans la régulation des gènes impliqués dans l'utilisation des lipides, leur stockage et la différenciation des adipocytes et participe à l'homéostasie du glucose. Il est aussi exprimé dans les monocytes, les précurseurs de la moelle osseuse, les splénocytes et les lymphocytes T helper. Il est up-régulé dans les macrophages activés et supprime l'élaboration de cytokines inflammatoires par ces cellules (TNF- α , IL-1). L'activation du PPAR γ entraîne aussi l'inhibition de la production de cytokines par les cellules T et réduit leur prolifération. En effet, le PPAR γ inhibe l'induction de la COX-2. Ces effets sont liés à l'inhibition des facteurs de transcription AP-1, STAT et NF- κ B[12, 13]. De plus, le PPAR γ semble avoir des propriétés antiprolifératives sur les cellules tumorales. Ceci permettrait d'expliquer l'activité bénéfique antiproliférative de l'ibuprofène notamment dans le cancer du colon.[14]

Le PPAR δ est exprimé dans les tissus adultes ainsi que dans les tissus embryonnaires, notamment dans le placenta et le gros intestin.

Lorsque les PPARs sont activés par un agoniste, leur conformation est modifiée. Ils forment un hétérodimère avec le récepteur de l'acide rétinoïque et se lient à l'ADN au niveau des promoteurs de certains gènes[8, 14]. Jones et son équipe ont démontré pour la première fois en 2002 que les lymphocytes murins expriment le PPAR α . De plus, cet isoforme prédomine dans les lymphocytes tandis que le PPAR γ est majoritaire dans les macrophages. Par ailleurs, le PPAR γ est uniquement cytoplasmique dans les lymphocytes alors qu'il est localisé dans le noyau des macrophages. De la même manière, le PPAR α est principalement localisé dans le cytoplasme des lymphocytes. Jones et al ont observé par ailleurs que le taux d'ARNm de PPAR α est diminué lors de l'activation des lymphocytes alors que celui d'ARNm de PPAR γ est augmenté[15]. Les PPARs jouent donc un rôle important dans le système immunitaire.

Les PPAR α et PPAR γ exercent généralement un effet anti-inflammatoire mais des effets opposés ont été observés. Les résultats semblent dépendre des ligands utilisés et des paramètres inflammatoires mesurés. Récemment, Clark et al. ont montré que les ligands des PPAR γ inhibent la prolifération des lymphocytes T activés ce qui paraît entraîner l'inhibition de la sécrétion d'IL-2 et/ou l'induction de l'apoptose[16]. Une autre équipe a montré que les

agonistes du PPAR γ induisent l'apoptose des macrophages activés par le TNF α et l'IFN γ . Ils inhibent l'activité anti-apoptotique de NF κ B.[17]

Les PPARs jouent un rôle-clef dans la modulation de la réponse immunitaire à travers la suppression de l'expression des gènes proinflammatoires au niveau des macrophages (TNF α , IL-1, iNOS inducible nitric oxide synthétase). En effet, en plus de leur rôle d'activateurs de transcription, les PPARs peuvent aussi fonctionner comme des inhibiteurs de transcription en interagissant avec d'autres facteurs de transcription comme NF- κ B et en les inactivant. En accord avec l'activité immunosuppressive des PPARs in vitro, les agonistes des PPARs atténuent l'inflammation dans les modèles animaux de maladies inflammatoires tandis que la délétion des gènes des PPAR α ou γ entraîne l'exacerbation de la maladie. Par ailleurs, les PPARs peuvent aussi être activés par de nombreux métabolites des acides gras polyinsaturés dont la 15-d-PGJ2[18], qui est un produit de dégradation de la PGD2, ainsi que la PGD2 elle-même (qui appartient au groupe des prostaglandines cyclopenténone). Les PPARs sont donc une nouvelle classe de récepteurs nucléaires aux prostaglandines qui semble spécifiquement régulée par la COX-2. En effet, la production de 15-d-PGJ2 dépend de la COX-2. Or, parallèlement à son activité agoniste du PPAR, la 15-d-PGJ2 contribue à l'inactivation de NF- κ B. Elle forme une liaison covalente avec IKK β , l'une des sous-unités de la I κ B(inhibiteur de la NF- κ B)-kinase. Il en résulte une inactivation irréversible de la kinase et donc de NF- κ B. La résolution de l'inflammation par la COX-2 peut donc être expliquée par ces deux mécanismes d'inactivation de NF- κ B par certaines prostaglandines dont la 15-d-PGJ2.

Les AINS, dont l'ibuprofène, activent les PPAR γ et α [18]. Jaradat[19] a montré que l'ibuprofène active in vitro le PPAR α de manière plus importante que l'indométacine et le naproxène, le S-ibuprofène étant plus actif que le R-ibuprofène. A l'inverse, l'ordre d'activation du PPAR γ est le suivant : naproxène > indométacine > S-ibuprofène > R-ibuprofène. Ses résultats montrent par ailleurs que l'inactivation de la COX-2 nécessite des concentrations d'AINS plus importantes que l'inactivation de la COX-1. De plus, ce sont des concentrations du même ordre de grandeur (quoique inférieures) qui ont permis de mettre en évidence l'activation des PPAR ce qui permet de penser que les PPAR sont une autre cible d'action des AINS[19].

Les propriétés immunosuppressives des AINS sont donc certainement liées à leur capacité à agir comme agonistes des PPARs et ainsi à inhiber la transcription de gènes

proinflammatoires. Il faut toutefois remarquer que cette propriété n'apparaît qu'à des doses significativement supérieures à celles nécessaires à l'inhibition des cyclooxygénases. Or l'activité anti-inflammatoire des AINS apparaît à une dose supérieure à celle nécessaire à l'activité analgésique. Ceci est en accord avec le fait que l'activité anti-inflammatoire des AINS implique d'autres cibles que les cyclooxygénases.

Ainsi, les AINS bloquent la production de prostaglandines, incluant la 15-d-PGJ2 et d'autres PG activant les PPARs. De plus, ils se lient aux PPARs et miment l'action des prostaglandines cyclopenténone (dont 15-d-PGJ2). En conséquence, les AINS ne peuvent affecter que la phase précoce de l'inflammation, dominée par la production de PGE2, et non la phase tardive de résolution marquée par la production de prostaglandines cyclopenténones.

B2) Autres facteurs de transcription

NF-κB :

Le facteur de transcription NF-κB est un facteur clef du processus pro-inflammatoire. Il conduit à l'induction de nombreux gènes, entraînant la synthèse de produits impliqués dans l'inflammation comme les cytokines et des molécules d'adhésion. Dans les cellules au repos, il se situe dans le cytoplasme sous forme inactive. Il est alors lié à une protéine appelée IκBα. Les leucocytes mononucléaires (lymphocytes et monocytes principalement) peuvent être stimulés par des cytokines (TNFα, IL-1) ou par des substances proinflammatoires comme les lipopolysaccharides. Après cette stimulation, IκBα est phosphorylée par la IKKβ (inhibitor κB kinase) et est dégradée en quelques minutes. Le facteur NF-κB est alors libéré et est transloqué dans le noyau. Il interagit avec d'autres facteurs de transcription pour activer la transcription de nombreux gènes impliqués dans les réponses immunitaires et inflammatoires. Il se lie à une séquence spécifique de l'ADN nommée l'élément de liaison κB situé dans la région d'activation des promoteurs de gènes.

Les fonctions de NF-κB dans l'inflammation comportent la régulation de la différenciation et de la survie des cellules immunitaires. Ainsi, la maturation des cellules dendritiques, dépend notamment de l'activation de NF-κB. Elle peut être séparée en deux phases : la maturation et la survie à l'apoptose liée au retrait des facteurs de croissance.

L'inhibition de l'activation de NF- κ B bloque la maturation des cellules dendritiques tandis que ERK (extracellular signal-regulated kinase) régule leur survie.[20]

Les cellules dendritiques immatures se différencient sous l'influence d'un signal inflammatoire comme les cytokines. Lorsque ces cellules sont matures, elles deviennent capables d'initier la réponse immunitaire en présentant un antigène spécifique aux autres cellules immunitaires. L'activation des cellules dendritiques est un élément capital pour l'induction de la réponse immunitaire.

De nombreuses études menées sur les salicylates et d'autres AINS montrent que ces molécules agissent sur le facteur NF- κ B. En effet, Stuhlmeier et al[21] ont démontré que l'ibuprofène inhibe la translocation du facteur NF- κ B dans le noyau en stabilisant le complexe NF- κ B/I κ B α dans le cytoplasme. Il inhibe le complexe IKK β (inhibitor κ B kinase) dont le rôle est de phosphoryler la protéine I κ B α et d'entraîner sa dégradation. L'ibuprofène est donc capable de supprimer l'expression de gènes pour lesquels l'activation de NF- κ B est indispensable. L'inhibition totale de la translocation de NF- κ B n'est obtenue que pour des concentrations élevées d'ibuprofène. Mais même une rétention partielle de NF- κ B dans le cytoplasme, obtenue avec les concentrations cliniques usuelles d'ibuprofène, participe largement à l'activité anti-inflammatoire de celui-ci.[21]

La réponse transcriptionnelle à l'activation de NF- κ B dépend en partie de la co-activation d'autres facteurs de transcription. En effet, l'induction de la transcription d'un gène nécessite généralement l'activation de plus d'un facteur de transcription. Ainsi, bien que le facteur NF- κ B participe à la régulation de plus de 150 gènes, les AINS n'en affectent probablement qu'une partie. Notons que le facteur de transcription AP-1 (activator protein 1) régule un grand nombre de gènes qui sont aussi sensibles à NF- κ B. La plupart de ces gènes sont activés par ces deux facteurs. Des études ont montré que les salicylés et le R-flurbiprofène sont aussi capables d'inhiber AP-1. On ne sait pas actuellement si cette inhibition est directe ou si elle découle d'une action sur des cibles en amont du facteur. AP-1 est une cible des membres de la famille des MAP-kinases qui comprend des kinases régulées par des signaux extracellulaires (Erk 1 et 2...), les Jun-kinases et la p38 MAP kinase. L'influence de l'ibuprofène sur le facteur AP-1 n'a pas été étudiée.

CREB :

L'aspirine et l'ibuprofène sont capables d'inhiber une kinase appartenant à la famille des MAP-kinases : la kinase ribosomiale S6 (p90RSK2). Son inhibition empêche la phosphorylation et l'activation du CREB (cAMP response element binding protein) et de I κ B α qui sont ses substrats. Il en résulte une inhibition de la transcription des gènes dépendant de NF- κ B et de CREB.

HSF-1 :

Les AINS, l'aspirine et l'ibuprofène notamment, sont capables d'activer le facteur de transcription HSF1 (heat shock transcription factor). Ceci entraîne la suppression de l'expression de certaines cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10) au niveau des monocytes et l'induction de gènes de stress[22]. Les AINS semblent inhiber la p90RSK2 (ribosomal S6 kinase 2) qui fonctionne comme un répresseur de HSF1. Ceci pourrait donc expliquer l'action activatrice des AINS sur HSF1.[14]

NF-AT :

L'ibuprofène inhibe de manière dose-dépendant l'activation de NF-AT induit par le récepteur TCR activé, sans affecter la translocation nucléaire de ce facteur. La suppression de l'activation de NF-AT par les AINS est obtenue du fait de l'inhibition de la MAP-kinase (mitogen-activated protein kinase) et plus précisément de l'inhibition de l'activation de p38 par les récepteurs des cellules T (TCR) et B. De plus, la PGE2 augmente l'activité de la p38MAP-kinase. La réduction de la synthèse de PGE2, obtenue par l'inhibition de la COX-1 notamment, explique donc l'effet inhibiteur des AINS sur l'activation de NF-AT et de p38. S. Rossi Paccani[23] a montré que, bien que l'activité de la COX-1 et de la COX-2 soit nécessaire à l'activation du TCR, la COX-1 semble avoir un rôle prépondérant. Elle paraît nécessaire à l'induction de l'expression de la COX-2 dans les lymphocytes activés.[23] Les AINS bloquent donc l'activation de facteurs de transcription déclenchée par le récepteur antigénique des cellules T activé (TCR). Ainsi, ils bloquent l'activation et la prolifération des lymphocytes T.

NAG-1 :

Par un mécanisme indépendant des cyclooxygénases, les AINS induisent l'expression d'un gène récemment identifié : « NSAID-activated gene » (NAG-1). Ce gène a la même séquence qu'un membre de la superfamille TGF- β récemment décrit. NAG-1 a une activité proapoptotique et anticancérigène *in vitro* et *in vivo*[14]. Les AINS semblent interférer avec de nombreux autres facteurs de transcription dont STAT1 qui posséderait une activité antiproliférative. Ces nouveaux mécanismes d'action participent à l'activité préventive des AINS notamment sur le cancer colorectal.[24] En effet, il a été montré que la prise régulière d'AINS entraîne une diminution du risque relatif de développer un cancer colorectal. L'inhibition de la COX-2, qui est présente en grande partie dans ces tumeurs, est impliquée dans ce phénomène. La COX-2 participe à la croissance et à la progression des tumeurs colorectales. Néanmoins des résultats montrent que les mécanismes COX-indépendents entrent aussi en jeu.[10]

Par ailleurs, il semble que l'aspirine participe à l'inhibition du cycle cellulaire en empêchant le passage de la phase G1 à la phase S. Cette nouvelle donnée devra être confirmée et expliquée par de nouvelles études.

c) Les AINS et l'immunité

Dès 1984, des chercheurs ont étudié l'activité immunomodulatrice des anti-inflammatoires non-stéroïdiens. Kaplan et al[25] ont observé que certains AINS, dont l'ibuprofène, sont capables d'inhiber l'agrégation et la dégranulation des polynucléaires neutrophiles *in vitro* et *in vivo* de manière inconstante. En effet, selon le stimulus utilisé pour provoquer l'activation des neutrophiles, cette propriété n'est pas toujours retrouvée. De même, l'effet est variable selon les AINS utilisés.[25]

Par ailleurs, une étude sur des rats brûlés à 30% a montré que l'administration d'ibuprofène durant 7 ou 14 jours provoque une diminution de la chémoluminescence des neutrophiles, de la blastogénèse des lymphocytes et de l'infiltration des lymphocytes T helper/inducer.[26] Les AINS semblent donc être immunodépresseurs. De récentes études permettent d'envisager différents mécanismes conduisant à l'affaiblissement de la réponse immunitaire. Les AINS agissent notamment sur la migration des leucocytes et interfèrent avec différents facteurs de transcription.

C1) Inhibition de la migration des leucocytes

Federico Diaz-Gonzalez et Francisco Sanchez-Madrid[27] ont montré que les anti-inflammatoires non-stéroïdiens sont capables d'inhiber la migration des leucocytes vers les tissus. De nombreux AINS (l'indométacine, le diclofénac, le kétoprofène, l'aspirine, l'aceclofenac, l'acide méfénamique et l'acide flufénamique) inhibent fortement in vitro l'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales. Ils agissent durant la première étape de la diapédèse, lorsque les leucocytes roulent à la surface de l'endothélium. Ces AINS inhibent l'expression de la L-sélectine qui permet normalement ce roulement. En effet, la famille des sélectines regroupe trois récepteurs d'adhésion : L-, E-, P-sélectine. Les sélectines reconnaissent des molécules exprimées à la fois par les leucocytes et par les cellules endothéliales activées. Cet effet a été confirmé in vivo. Les oxicams empêchent aussi la diapédèse, par un mécanisme différent cependant. Ils bloquent l'activation des intégrines qui forment une autre famille de molécules d'adhésion. Ainsi, ils empêchent l'adhésion des leucocytes à l'endothélium durant la deuxième étape de la diapédèse[28].

Ces auteurs ont montré en 2000 que le maintien du taux de L-sélectine à la surface des neutrophiles nécessite de l'énergie. Ceci suggère que le taux de L-sélectine diminue par défaut d'énergie. Les AINS semblent empêcher la production de L-sélectine en réduisant la concentration d'ATP intracellulaire. En effet, ils sont capables d'interférer avec la phosphorylation oxydative mitochondriale en réduisant la synthèse d'ATP intracellulaire. Ce mécanisme serait indépendant de la concentration intracellulaire en calcium et de l'action des protéin-kinases et phosphatases.[29] Mais la classe des AINS est très hétérogène chimiquement et pharmacologiquement. Ainsi, tous les AINS ne sont pas aussi actifs sur le taux de L-sélectine. Trois groupes ont pu être mis en évidence. Le premier groupe est formé des dérivés des acides arylcarboxyliques et arylalcanoïques. Ils diminuent fortement le taux de L-sélectine. Le deuxième groupe formé notamment de l'aspirine, l'indométacine, le nimésulide, le flurbiprofène et le kétoprofène. Leur action est plus modérée mais conséquente. Enfin, le troisième groupe, comprenant la phénylbutazone et les oxicams, n'a aucun effet sur la L-sélectine. Toutes les molécules du premier groupe comportent dans leur structure un groupe diphenylamine qui semble être responsable de leur activité.[30]

Certains AINS inhibent donc l'afflux des leucocytes vers le foyer inflammatoire et infectieux. Cet effet contribue à leur action anti-inflammatoire et anti-œdémateuse mais par-là même diminue l'action du système immunitaire sur le site infectieux.

Plus que leur migration, d'après certaines études, les AINS inhibent l'agrégation des polynucléaires neutrophiles et leur dégranulation[25]. Gilroy et al, en 1999, ont démontré que les AINS retardent la résolution de l'inflammation par leur action inhibitrice de la COX-2[31, 32]. Les AINS agiraient aussi sur la dégranulation des polynucléaires neutrophiles. Il existe pourtant une grande disparité dans les résultats des différentes études menées à ce sujet. D'autres études ont montré que les agents antipyrétiques dont l'ibuprofène ont un effet inhibiteur sur les leucocytes polynucléaires. De plus, une fièvre supérieure à 40°C joue un rôle bénéfique sur le fonctionnement de ces cellules. Pourtant, certains résultats, dont ceux de US Güerer[33], indiquent au contraire que les antipyrétiques ne suppriment pas l'action des polynucléaires *in vitro* et parfois même augmentent la phagocytose et la destruction intracellulaire des agents phagocytés.[33] Les conséquences d'un traitement par les AINS sur les polynucléaires neutrophiles ne sont donc pas évidentes.

Les AINS présentent en effet une grande variabilité d'action interindividuelle et leur activité diffère selon les molécules.[34] Ceci explique qu'il est difficile de tirer des conclusions sur l'action de ces médicaments sur les polynucléaires neutrophiles.

C2) Action sur les monocytes et macrophages

L'ibuprofène inhibe le facteur de transcription HSF-1. En conséquence, il supprime la production de certaines cytokines par les monocytes et les macrophages. Les monocytes activés sécrètent normalement différentes cytokines :

- le TNF- α qui possède des propriétés antitumorales, antivirales, antiparasitaires et a un effet pyrogène. De plus, il stimule la synthèse d'IL-1 et IL-6.

- l'IL-1 β , forme sécrétée de l'interleukine 1 par opposition à l'IL-1 α qui est la forme intracellulaire. Cette cytokine proinflammatoire augmente la synthèse des protéines de la phase aiguë de l'inflammation par le foie. Elle contribue à l'activation des lymphocytes T en augmentant la synthèse d'IL-2 et facilite le passage des polynucléaires neutrophiles des capillaires vers les tissus.

- l'IL-6 qui augmente la synthèse des protéines de la phase aiguë de l'inflammation et active la prolifération et la différenciation des lymphocytes B.

- l'IL8 qui favorise l'activation et le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles.

- l'IL-10 qui a un effet inhibiteur puissant sur la prolifération des lymphocytes Th1 et active la différenciation et la prolifération des lymphocytes B comme l'IL-6.

Les monocytes activés contribuent donc à l'activation du système immunitaire en stimulant les différents types de lymphocytes. L'ibuprofène, en diminuant la sécrétion de ces cytokines, perturbe donc la réponse immunitaire.

Par ailleurs, Endres et al[35] ont étudié l'action de l'aspirine et de l'ibuprofène administrés par voie orale sur la synthèse de cytokines par les monocytes sanguins *ex vivo*. Ils ont observé que lorsque des cytokines (IL-1 α ou IL-2) étaient employées comme stimuli, la synthèse d'IL-1 β et de TNF α était augmentée immédiatement après une période de douze jours d'ingestion d'aspirine ou d'ibuprofène et deux semaines après la fin de cette administration. Au contraire, lorsque des lipopolysaccharides bactériens étaient utilisés comme stimuli, cette synthèse n'était pas significativement influencée par les deux médicaments. Ces données indiquent donc que l'effet des AINS sur les cytokines dépend du stimulus employé. Par ailleurs, l'augmentation de la synthèse d'IL-1 β (induite par l'IL-1 α) et du TNF α après une administration orale d'ibuprofène est cohérente avec les études effectuées *in vitro* qui montrent une élévation du taux d'AMP cyclique intracellulaire. Ces auteurs ont aussi mis en évidence une suppression de la synthèse d'IL-2 et de GM-CSF et une augmentation du taux de PGE2 après l'administration d'ibuprofène et en ont conclu que l'aspirine et l'ibuprofène entraînent un effet rebond du même ordre que celui observé avec les corticostéroïdes et la ciclosporine.[35]

C3) Action sur les cellules dendritiques myéloïdes

Les cellules dendritiques sont de véritables sentinelles du système immunitaire qui renseignent en permanence les organes lymphoïdes sur l'existence et la nature d'éventuels foyers infectieux en périphérie. Elles sont réparties dans l'organisme et sont dans un état d'immaturité caractérisé par une faible expression du CMH-I (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) et du CMH-II. Lors d'une réaction inflammatoire, elles augmentent l'expression des deux classes de CMH et présentent des fragments peptidiques du soi et des antigènes sur les molécules de CMH. Les cellules dendritiques se différencient alors et

migrent vers les ganglions lymphatiques, la rate et des sites spécialisés de la muqueuse. Les lymphocytes T interagissent avec les complexes CMH-peptide par leur TCR. Si le peptide est considéré comme anormal, les lymphocytes T s'activent, migrent vers le lieu de l'inflammation et déclenchent une réponse contre l'agent pathogène.

Lorsque des cellules dendritiques myéloïdes humaines se différencient en présence d'aspirine, elles sont incapables de stimuler la prolifération des cellules T. Les salicylés inhibent leur processus de maturation en inhibant NF- κ B. Cette inhibition est dose-dépendante et apparaît clairement à des concentrations supérieures à celles nécessaires à l'inhibition des cyclooxygénases. Il est donc possible que les autres AINS qui sont capables d'inhiber NF- κ B (dont l'ibuprofène) puissent inhiber de la même manière la maturation des cellules dendritiques.[14][36] De ce fait, ils inhibent l'induction de la réponse immunitaire.

C4) Action sur les lymphocytes

Les AINS seraient immunosuppresseurs sur les lymphocytes T et B. Les études de leur impact sur les cellules B sont encore limitées à l'heure actuelle, mais des progrès significatifs ont été faits sur les lymphocytes T. Les AINS agissent sur le développement des lymphocytes, leur activation, leur polarisation et l'induction de leur apoptose.

Développement des lymphocytes :

Lors de la formation des lymphocytes, les cellules prélymphoïdes quittent la moelle osseuse pour le thymus. Dans le cortex thymique, les thymocytes sont identifiés comme CD4-CD8-. Ils subissent ensuite un réarrangement de la chaîne β puis α du TCR (T Cell Receptor) et deviennent des thymocytes CD4+CD8+. Il se produit alors un processus de « sélection positive » favorisant le développement de thymocytes capables de reconnaître les antigènes en association avec les molécules du CMH exprimées par les cellules épithéliales thymiques. De plus, un processus de « sélection négative » permet d'éliminer ou d'inactiver les thymocytes trop fortement réactifs vis-à-vis de complexes CMH-peptides. Les thymocytes restant deviennent CD4+ (présentant une affinité pour les molécules CMH de classe II) ou CD8+ (présentant une affinité pour les molécules CMH de classe I). Ils rejoignent alors la zone médullaire d'où ils sortiront éventuellement comme lymphocytes matures. En accord avec les

résultats obtenus en utilisant des AINS spécifiques de la COX-1 et de la COX-2, l'analyse des populations de thymocytes de souris COX-1-déficientes montre une diminution des cellules CD4+CD8+, alors que chez les souris COX-2-déficientes, on observe une diminution des cellules CD4-CD8- et des cellules CD4+. Les deux isoenzymes de la cyclooxygénase sont donc impliquées dans le développement thymique des lymphocytes. Par ailleurs, les récepteurs aux prostanoïdes sont présents dans le thymus, mais le rôle de chaque classe de récepteur est encore mal connu. L'activation des récepteurs au thromboxane A2 dans les thymocytes induit l'apoptose des thymocytes CD4+CD8+, ce qui suggère un rôle potentiel de ces récepteurs dans la sélection négative. A l'opposé, la PGE2 protège les thymocytes CD4+CD8+ de l'apoptose suggérant un rôle des récepteurs à la PGE2 dans la sélection positive. Les AINS, en inhibant les cyclooxygénases 1 et 2, peuvent donc agir sur le développement des lymphocytes.

Activation :

Les AINS ont une action inhibitrice sur l'activation des lymphocytes in vitro.

Le rôle des cyclooxygénases dans l'activation et la différenciation des lymphocytes T et B n'a pas encore été démontré in vivo chez des souris COX-déficientes. Il est pourtant fortement suggéré par le fait que les prostanoïdes ont un effet important sur ces cellules in vitro. Le thromboxane A2 et la PGE2 ont des effets opposés. En effet, in vitro, le thromboxane A2 favorise l'activation et la prolifération des lymphocytes T ainsi que la différenciation des lymphocytes T cytotoxiques. Au contraire, la PGE2 inhibe l'activation et la prolifération des cellules T par un mécanisme dépendant de l'AMP cyclique qui implique l'activité agoniste des récepteurs à la PGE2 sur l'adénylcyclase. Le récepteur EP2 à la PGE2 joue un rôle majeur dans l'activité immunosuppressive de la PGE2. De plus, la PGE2 inhibe l'activation, la prolifération des cellules B et leur différenciation en plasmocytes producteurs d'immunoglobulines G (IgG) et M (IgM). Parallèlement, elle augmente la production d'immunoglobulines E (IgE). Comme pour les cellules T, ces effets dépendent de l'AMP cyclique et de l'activation des récepteurs EP2 et EP4 à la PGE2. Il est à noter que des effets opposés de la PGE2 ont été montrés lorsque les lymphocytes B sont activés par le marqueur CD40 et non par une immunoglobuline membranaire.

Par ailleurs, les prostaglandines cyclopenténones s'opposent à l'action de la PGE2 en tout point. Ceci est certainement dû à leur activité inhibitrice de la kinase I κ B et à leur

capacité à activer les PPARs. Les PPAR α et γ , présents dans les cellules T et B, diminuent la transcription de facteurs indispensables à l'activation des lymphocytes T comme les facteurs NF- κ B, NF-AT et STAT. La production de PGE2 semble précéder celle de prostaglandines cyclopenténones ce qui permet de penser qu'elles agissent à des phases différentes de l'activation des lymphocytes T.

L'impact important des PPARs dans l'activation des lymphocytes T permet d'expliquer en partie l'action immunosuppressive des AINS. En effet, bien qu'ils bloquent aussi la production de PGE2, les AINS suppriment fortement l'activation des lymphocytes in vitro. En activant les PPAR α et γ , ils miment l'action des prostaglandines cyclopenténones.

Pour autant, des données suggèrent que l'inhibition des cyclooxygénases par les AINS puisse aussi être impliquée. La phospholipase A2 est un régulateur clef de la prolifération des lymphocytes, ce qui suggère que l'acide arachidonique et ses dérivés jouent un rôle dans ce processus. La cyclooxygénase-2 est présente dans les lymphocytes T et son expression est augmentée lors de l'activation de ces derniers. La régulation de l'activation des cellules T par les inhibiteurs de cyclooxygénase-2 a été étudiée. Les résultats montrent que les inhibiteurs de la COX-2 diminuent l'expression des récepteurs de surface CD25 et CD71 ainsi que la production de IL-2, TNF- α et IFN- γ . Par ailleurs, la ciclosporine, qui est un puissant immunosuppresseur, inhibe complètement l'induction de la COX-2. L'induction du gène de la COX-2 paraît donc être une étape importante de l'activation des lymphocytes T. Ces données s'accordent avec l'hypothèse de départ de l'étude selon laquelle les anti-inflammatoires non-stéroïdiens hautement sélectifs de la COX-2 sont immunosuppresseurs[37]. Ils inhibent la prolifération des lymphocytes T et l'expression des marqueurs CD25 et CD71, mais aussi la transcription de l'IL-2, du TNF- α et de l'IFN- γ .

Le mécanisme d'action des inhibiteurs de la COX-2 est en relation avec des facteurs de transcription nucléaire. L'activation de l'IL-2, du TNF α et de l'IFN γ provient de l'activation de facteurs de transcription incluant des membres des familles de NF-AT et NF- κ B. Or, l'inhibition de la COX-2 bloque l'activation de NF-AT et NF- κ B. Ces deux facteurs sont initialement présents sous forme inactive dans le cytoplasme des lymphocytes T. Ils sont rapidement transloqués dans le noyau lorsque les cellules sont activées. La COX-2 n'agit pas lors de cette phase initiale car elle n'est pas encore présente à ce moment là. Elle n'agit que dans un deuxième temps ce qui explique que certaines protéines NF- κ B-dépendantes, comme le CD69, ne sont pas affectées lors de l'inhibition de la COX-2.

Certains AINS, non spécifiques de la COX-2 comme l'ibuprofène, sont aussi capables d'inhiber NF- κ B de manière directe et indirecte en activant les PPARs et inhibent, quoique moins fortement, la COX-2. Comme l'a montré S. Rossi Pacani[23], l'expression du gène de la COX-2 dépend de la p38 MAP kinase. Les inhibiteurs de la COX-1 sont capables de bloquer l'activation de la p38 MAP kinase induite par l'activation des récepteurs aux antigènes des cellules T et B. Enfin, les inhibiteurs de la COX-1 bloquent l'expression de la COX-2. Ils empêchent donc l'activation de ces cellules. De plus, il a été montré que d'autres anti-inflammatoires non-stéroïdiens, dont l'ibuprofène, suppriment la prolifération des lymphocytes T répondant normalement à l'action de l'IL-2. Ils sont donc potentiellement immunodépresseurs. Ces résultats demandent à être confirmés par de nouvelles études.

Polarisation des lymphocytes :

Les AINS peuvent aussi affecter la polarisation des lymphocytes T. Il existe deux populations de lymphocytes T helper : Th1 et Th2. Elles se différencient par le type de cytokines qu'elles produisent. Les lymphocytes Th1 sont spécialisés dans l'activation des macrophages. Ils sécrètent notamment l'IL-1, l'IL-12, le TNF- α et l'interféron γ . Les lymphocytes Th2 sont responsables de l'activation des lymphocytes B et sécrètent l'IL-4, l'IL-5, l'IL-6 et l'IL-10. La polarisation entre ces deux phénotypes est dictée par les cytokines présentes dans l'environnement. La PGE2 supprime l'expression des cytokines produites par les Th1 (IL-12, IFN γ), alors qu'elle n'affecte pas celles des Th2 (IL-4, IL-10). Cette activité pourrait être liée à l'inhibition de l'expression du gène de l'IL-2 par la PGE2. Elle agit aussi de manière indirecte en antagonisant l'expression des cytokines, contrôlant les Th1, produites par les cellules B, les macrophages et les cellules dendritiques. Plus récemment, on a suggéré que la PGD2 soit responsable de la polarisation des lymphocytes vers les Th2. Contrairement à ce que l'on aurait pu attendre, les AINS semblent agir sur la polarisation des lymphocytes dans le même sens que la PGE2. En effet, certaines études montrent qu'ils antagonisent le développement des lymphocytes Th1 en bloquant l'expression d'IL-12 par les cellules T et les cellules présentatrices d'antigènes. Mais d'autres études ont montré des résultats contradictoires. Il est donc nécessaire d'effectuer d'autres expérimentations pour clarifier cette situation.

Apoptose :

Les effets des AINS sur l'apoptose ont été principalement étudiés sur des cellules de carcinome de colon. Ces cellules comportent une grande concentration de COX-2 de manière constitutive. Les AINS induisent l'apoptose des cellules de carcinome du colon in vitro et diminuent l'adénome colique in vivo. Ils ont la capacité de stimuler l'expression de gènes proapoptotiques et de bloquer les voies de contrôle de la prolifération et de la survie des cellules. Des études in vitro ont montré que la PGE2 peut avoir une activité proapoptotique et antiapoptotique sur les cellules lymphoïdes. Son activité semble dépendre du stade de maturation et d'activation des cellules étudiées. Elle agit par la modulation du taux d'AMP cyclique et de l'expression de gènes antiapoptotiques ou proapoptotiques. Par ailleurs, les prostaglandines cyclopenténones favorisent l'apoptose des cellules T et B par leur action sur les PPARs. Les AINS, qui inhibent la production de PGE2 et activent les PPARs, induisent l'apoptose à la fois des cellules normales et des cellules leucémiques in vitro. Les cellules leucémiques semblent pourtant être plus sensibles à leur activité. De plus, l'inhibition du facteur NF- κ B induit l'apoptose des cellules B.

De nombreux progrès ont été faits récemment sur la connaissance des mécanismes d'action des anti-inflammatoires non-stéroïdiens. Il est certain aujourd'hui que leur action ne se résume pas à l'inhibition des cyclooxygénases. Ils agissent par différents mécanismes sur le système immunitaire entraînant une immunosuppression. De plus, il apparaît aujourd'hui que certains AINS, notamment l'ibuprofène, auraient des propriétés antitumorales sur le cancer colorectal[10].

d) Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de l'ibuprofène chez l'enfant a été étudiée. Elle n'est pas différente de celle de l'adulte. Elle est linéaire entre 5, 7.5 et 10 mg/kg. Après une prise orale, la concentration plasmatique maximale est obtenue en 1h30. Sa demi-vie d'élimination est de

1 à 2 heures et est indépendante de l'âge entre 3 et 10 ans et de la dose entre 5 et 10 mg/kg. Il est métabolisé par le foie. Les deux principaux métabolites de l'ibuprofène, formés après oxydation vraisemblablement par le cytochrome P4502C, sont des dérivés hydroxylés et carboxylés. Ces deux dérivés et l'ibuprofène lui-même sont ensuite conjugués avec l'acide glucuronique. Tous ces métabolites sont inactifs et sont éliminés dans les urines.

2) Complications infectieuses en ORL

L'utilisation des anti-inflammatoires non-stéroïdiens en pathologie ORL chez l'enfant est très controversée. D'une façon générale, les AINS n'ont pas d'indication en tant qu'anti-inflammatoires dans les pathologies ORL. Une RMO (Référence Médicale Opposable), concernant les infections de la sphère ORL chez l'enfant et l'adulte sans facteur de risque, est parue au Journal Officiel du 14 Novembre 1998. Elle précise qu'il n'y a pas lieu d'instaurer un traitement par AINS à dose anti-inflammatoire en association à l'antibiothérapie générale, sauf composante inflammatoire importante. Les AINS à doses antalgiques et antipyrétiques ne sont pas concernés par cette RMO. Ils restent utilisés dans les pathologies ORL avec ou sans composante infectieuse.

Des études cliniques ont été menées pour évaluer l'intérêt des AINS dans le traitement des otites. Les taux de prostanoïdes ont été mesurés dans les liquides d'épanchement des otites séromuqueuses. Le thromboxane B₂, la PGE₂, ainsi que la PGD₂, la PGF₂ α et la 6-kétoPGF₁ α a de plus faibles concentrations, sont présents dans ces liquides. Les taux de prostanoïdes sont 2 à 3 fois plus importants dans les épanchements muqueux que séreux. Les leucotriènes, notamment le leucotriène B₄, prédominent dans les liquides purulents. Une approche de traitement des otites moyennes aiguës serait donc une thérapie combinée comprenant des antibiotiques et des inhibiteurs d'eicosanoïdes tels que les anti-inflammatoires stéroïdiens et les anti-inflammatoires non-stéroïdiens.

Une étude menée sur des chinchillas comparait les effets de l'association ibuprofène-ampicilline versus ampicilline[38]. Les concentrations locales de prostanoïdes étaient effectivement diminuées dans le groupe ibuprofène-ampicilline, cependant, le nombre d'épanchements et leurs volumes, bien qu'apparemment réduits, n'étaient pas significativement diminués par rapport au groupe contrôle. Ces résultats suggéraient tout de même l'intérêt d'un traitement par AINS dans l'otite infectieuse. Mais les études cliniques menées ne sont pas en faveur de ce phénomène. En effet, l'adjonction d'ibuprofène à un traitement par céphalosporine lors d'une otite moyenne aiguë n'améliore pas significativement l'aspect du tympan, la fièvre ni la qualité de vie des enfants par rapport au groupe placebo-céphalosporine. Seule la douleur locale est significativement améliorée par rapport au groupe placebo[39].

Les preuves ne sont donc pas suffisantes pour recommander l'utilisation des AINS dans le traitement de l'otite moyenne aiguë, si ce n'est à visée antalgique[40, 41]. En effet, plusieurs études montrent que l'ibuprofène a une efficacité égale voire supérieure au paracétamol dans le traitement des douleurs aiguës[2].

Il apparaît aujourd'hui que les AINS présentent comme les anti-inflammatoires stéroïdiens des propriétés immunomodulatrices. Cette propriété est une nouvelle limite à l'utilisation des AINS dans le traitement des pathologies ORL.

Ainsi, en 1991, une adénite cervicale apparemment banale chez une petite fille de six ans s'est compliquée en quelques jours d'une septicémie à *Streptococcus sanguis*, compliquée de thrombophlébite cérébrale quelques jours plus tard. Cet enfant avait reçu un traitement par diclofenac lors des premiers symptômes[42].

En 1996, une équipe du service ORL du CHU d'Angers a rapporté 4 cas de cellulites cervicales nécrosantes à porte d'entrée pharyngée qui avaient été traitées par anti-inflammatoire non stéroïdien (1 cas), stéroïdien (2 cas), non stéroïdien et stéroïdien (1 cas)[42, 43]. Les portes d'entrée pharyngées sont peu nombreuses lors de cette infection. Il s'agit généralement soit de phlegmons périamygdaliens, soit d'angines. Le rôle potentiellement favorisant des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens avait déjà été évoqué en 1981 par Baron et al[43] qui décrivent quatre patients ayant présenté des cellulites d'origine dentaires. Par la suite, de nombreux cas de cellulites à point de départ cutané précédées d'un traitement par AINS ont été décrits[44-46]. De plus, dans ces quatre cas de

cellulites cervicales nécrosantes, le délai de survenue de la complication est inférieur à 6 jours. Ceci permet de qualifier ces cellulites de fulminantes. Pour ces auteurs, l'utilité des AINS apparaît discutable. En effet, si les propriétés antalgiques des AINS sont connues, il n'est pas établi qu'elles soient égales ou supérieures dans cette indication à celles des antalgiques associant paracétamol et dérivé morphinique faible, qui ne présentent pas d'effets secondaires immunosuppresseurs. De plus, les effets bénéfiques des propriétés anti-inflammatoires des AINS en terme de confort ou de durée d'évolution des infections pharyngées ne sont pas non plus établis[47].

Les propriétés immunomodulatrices des AINS permettent donc de poser l'hypothèse selon laquelle leur utilisation lors des pathologies ORL pourrait favoriser la survenue de complications infectieuses.

3) Complications infectieuses des varicelles

La varicelle est une pathologie très courante chez les enfants et généralement tout à fait bénigne. Elle est due à un virus de la famille des Herpes viridae : le VZV (varicella zoster virus) qui est également responsable du zona. Elle est caractérisée par une éruption, progressant en plusieurs poussées, constituée de vésicules qui se flétrissent et se dessèchent au bout de quelques jours. Cette éruption est très prurigineuse et peut conduire à des lésions de grattage. Les différentes poussées éruptives sont accompagnées d'une fièvre dont la durée n'excède généralement pas trois jours.

Pendant de nombreuses années, les enfants atteints de varicelle étaient traités par de l'aspirine comme antipyrétique. Mais dans les années 70, une relation a été établie entre l'utilisation de l'aspirine pour traiter les prodromes d'une infection virale, notamment la varicelle, et l'apparition d'une encéphalopathie appelée le syndrome de Reye. Ce syndrome, observé chez les nourrissons et les enfants, se caractérise par une encéphalopathie aiguë et une stéatose viscérale, notamment hépatique. Il débute de manière brutale par des vomissements, un délire et un coma profond accompagné de crises convulsives, de contracture et

d'hémorragies. Son évolution spontanée est mortelle en quelques jours dans 80% des cas. Devant la gravité de ce syndrome, bien que très rare au vu du nombre d'enfants traités pour une varicelle, l'administration d'aspirine dans ces circonstances a été fortement déconseillée. Ceci a permis de diminuer l'incidence du syndrome de Reye. En France en 1996, elle a été établie à 0.7 cas pour 100 000 enfants. Ce résultat est proche de celui observé aux Etats-Unis après restriction de l'utilisation de l'aspirine. Parallèlement à la diminution de l'utilisation de l'aspirine, l'utilisation de l'ibuprofène s'est généralisée dans le traitement des varicelles[7].

Aujourd'hui, c'est l'utilisation de l'ibuprofène lui-même qui est controversée. En effet, l'éruption prurigineuse de la varicelle entraîne assez couramment des lésions de grattage. Celles-ci peuvent se surinfecter. Les germes les plus fréquemment en cause sont le Staphylocoque doré et le Streptocoque β hémolytique du groupe A (SBHA). Ils entraînent différentes complications comme une impétiginisation ou une cellulite. Dans certains cas rares, une varicelle peut être la porte d'entrée d'une infection des tissus mous très grave et mortelle dans près de 30% des cas : la fasciite nécrosante (FN). La fasciite nécrosante ou érysipèle nécrotique ou encore cellulite fulminante est une infection généralement due à une association bactérienne streptocoque-anaérobies. Elle atteint les tissus mous hypodermiques, entraînant une nécrose avec œdème d'évolution très rapide. Elle aboutit à de vastes placards hémorragiques et bulleux et à une nécrose des tissus avec atteinte de l'aponévrose superficielle. Elle s'accompagne fréquemment d'une fièvre et, dans près de la moitié des cas, de signes de sepsis sévère tels que la polypnée, l'oligurie et un choc. Le germe le plus fréquemment retrouvé est le Streptocoque β -hémolytique A (ou *Streptococcus pyogenes*). Les portes d'entrée de l'infection peuvent être variables : chirurgie, endoscopie, liposuction ou encore excoriation cutanée comme dans le cas des varicelles chez les enfants. Une fasciite nécrosante nécessite une intervention chirurgicale : débridement chirurgical voire une amputation. Elle se complique parfois d'un syndrome de choc toxique streptococcique qui peut être mortel. L'ibuprofène étant anti-inflammatoire et immunosuppresseur, il est possible que son administration soit un facteur favorisant le développement d'une fasciite nécrosante.

Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens sont depuis longtemps suspectés de favoriser la survenue de complications infectieuses et notamment de fasciites nécrosantes. Une publication en 1966 exposait trois cas de fasciite nécrosante chez des adultes traités par indométacine[48]. Depuis un grand nombre de cas ont été rapportés. Les voies

d'administration de l'AINS, les portes d'entrée supposées de l'infection et les caractéristiques des patients (âge, sexe, état de santé) sont divers.

Ainsi, en 1991, trois cas de fasciite nécrosante associés à l'administration d'AINS en post-opératoire concernaient des femmes en post-partum ayant subi une césarienne[49]. Six cas d'effets secondaires cutanés ont été répertoriés après injection intramusculaire de diclofénac. Trois patients ont développé une fasciite nécrosante, les trois autres ont développé une nécrose cutanée. Ces effets sont apparus après une injection unique de diclofénac dans cinq cas sur six[50]. Trois autres cas de fasciite nécrosante fatals ont été rapportés en 2001 et 2002 après injection intramusculaire d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens[51, 52]. En 2002, une fasciite nécrosante à *Streptococcus pneumoniae* s'est développée à la suite d'une administration topique d'AINS[53]. Ces cas illustrent la variété des voies d'administration des AINS mises en cause, ainsi que celle des portes d'entrée de l'infection.

Les lésions varicelleuses sont une porte d'entrée propice aux infections par Streptocoques. Une étude rétrospective multicentrique française a été menée de 1990 à 2000 sur les infections cutanées sévères à *Streptococcus pyogenes* (= Streptocoque β -hémolytique du groupe A) : fasciite nécrosante et cellulite[54]. Elle rapporte trois cas de fasciite nécrosante et 15 de cellulites associés dans 30% des cas à des lésions varicelleuses. Dans les autres cas, le site d'infection était une blessure mineure. Aucune séquelle ni décès n'ont été observés. Cette étude confirme que ces deux infections sont rares. De plus, elles présentent tant de similarité qu'il est fréquent de les confondre. Notons que le terme de cellulite, traduit de l'anglais « cellulitis », est impropre et peut être source de confusion. Il devrait être remplacé par « dermohypodermite bactérienne nécrosante ou non » selon une conférence de consensus de 2000[55].

En 1995, dans une série de 14 cas pédiatriques de fasciite nécrosante au décours d'une varicelle, 35% des enfants avaient été exposés à l'ibuprofène[56]. La même année, le Seattle-King County Health Department a observé 11 cas de varicelles compliquées d'une infection sévère à Streptocoque du groupe A dont 8 avaient été traités par anti-inflammatoires non-stéroïdiens. Une alerte publique s'ensuivit aux Etats-Unis conseillant d'éviter l'utilisation des AINS pendant la varicelle. Le département d'épidémiologie et de biostatistique de la Food and Drug Administration (FDA) a alors étudié les cas de fasciite nécrosante, de nécrose et de gangrène associés à une administration d'AINS contenus dans ses bases de données. Entre Janvier 1969 et Novembre 1995, 33 cas ont été identifiés. Un AINS avait été prescrit pour une varicelle dans 33% des cas.

A la demande de la FDA, une étude de cohorte rétrospective a été menée chez des enfants dans le but d'étudier l'association possible entre l'ibuprofène et les surinfections de la peau et des tissus mous (fasciite nécrosante mais aussi cellulite et impétigo) [57]. L'exposition à l'ibuprofène a été évaluée à partir de la quantité d'ibuprofène dispensée à chaque patient par les pharmacies avant la varicelle ; ceci pour tenter de minimiser le biais induit par l'indication qui conduit à prescrire cet antipyrétique. Entre Juillet 1990 et Septembre 1994, 89 enfants ont développé une surinfection cutanée parmi les 7013 cas de varicelle étudiés. L'âge moyen des enfants lors du diagnostic était de 4.8 ± 2.8 ans. Parmi les 169 enfants qui avaient pris de l'ibuprofène dans les 180 jours précédant leur varicelle, 4 ont développé une surinfection cutanée. Sur les 30 enfants ayant pris de l'ibuprofène dans les 30 jours précédant leur varicelle, 1 a développé une surinfection cutanée. Le délai entre le diagnostic de varicelle et celui de la surinfection était en moyenne de 2 jours. Ces résultats ne permettent pas d'associer l'exposition à l'ibuprofène à une surinfection cutanée de manière significative. Pourtant, ils montrent tout de même un Odd Ratio de 3.1 pour les enfants exposés à l'ibuprofène dans les trente jours précédant la varicelle par rapport aux témoins. Ceci suggère que l'exposition à l'ibuprofène, lorsqu'elle est proche du développement de la varicelle, pourrait favoriser une surinfection cutanée. Malheureusement, la population étudiée est trop faible comparée à l'incidence de telles complications pour permettre d'obtenir des résultats significatifs.

Une étude cas-témoin a été effectuée sur une période de 19 mois de Décembre 1993 à Juin 1995 pour déterminer si l'utilisation de l'ibuprofène était associée au développement d'une fasciite nécrosante à la suite d'une varicelle[58]. Les cas étudiés, au nombre de 19, regroupaient des enfants préalablement en bonne santé ayant développé une fasciite nécrosante dans les trois semaines suivant le début d'une varicelle. Ils sont comparés à un groupe témoin comprenant 29 enfants ayant développé une infection sévère des tissus mous autre qu'une fasciite nécrosante (cellulite, impétigo sévère ou infection cutanée locale) dans les trois semaines suivant une varicelle. L'analyse multivariée indique que les cas sont significativement plus nombreux que les témoins à avoir utilisé de l'ibuprofène avant leur hospitalisation. Mais, pour la plupart des enfants, l'ibuprofène a été initié après l'apparition des symptômes de l'infection secondaire, ce qui évoque un rôle favorisant et non déclenchant de l'ibuprofène. Par ailleurs, les enfants ayant développé une fasciite nécrosante compliquée (d'insuffisance rénale ou de syndrome de choc toxique streptococcique) avaient plus souvent employé l'ibuprofène que ceux atteints d'une fasciite nécrosante non compliquée. Il convient

de remarquer que les enfants présentant une fasciite nécrosante compliquée avaient en moyenne une température maximum et une durée de symptômes secondaires supérieures aux autres cas. Ceci représente un biais car la sévérité des symptômes pourrait expliquer le recours plus fréquent à l'ibuprofène chez ces enfants. Il est donc difficile de savoir si dans ces cas, l'ibuprofène a joué un rôle aggravant ou s'il a participé à retarder le diagnostic de surinfection. En effet, il est concevable qu'en masquant partiellement les symptômes, l'ibuprofène contribue à retarder le diagnostic et la mise en place d'un traitement approprié. Ce retard au diagnostic pourrait être la cause de complications plus fréquentes.

Contrairement à l'étude précédente qui comparait des cas de varicelles compliquées de surinfections de la peau et des tissus mous en général à des témoins présentant une varicelle non surinfectée, cette étude oppose les cas, atteints de fasciite nécrosante, aux témoins présentant une autre surinfection cutanée (cellulite, impétigo sévère ou infection cutanée locale). Ceci permet d'éliminer le biais de prescription des AINS, les témoins ayant a priori la même probabilité de recevoir un AINS que les cas. Mais en ce faisant, l'étude est limitée au rôle de l'ibuprofène dans la survenue de fasciite nécrosante et non plus à son rôle potentiellement favorisant une surinfection cutanée. En conclusion, ses résultats montrent une association significative entre l'utilisation de l'ibuprofène et le développement d'une fasciite nécrosante parmi des enfants présentant une varicelle. La taille limitée des échantillons étudiés et la nature rétrospective de cette étude limitent sa puissance et ne permettent pas d'en tirer des conclusions définitives. Elle est tout de même un élément supplémentaire suggérant que l'ibuprofène puisse être un des facteurs associés à la survenue d'une fasciite nécrosante dans le cadre d'une varicelle. En attendant plus de résultats, ses auteurs alertaient les cliniciens et estimaient qu'il serait plus sûr de conseiller l'utilisation du paracétamol, plutôt que celle de l'ibuprofène, pendant une varicelle.

Par la suite, une étude cas-témoin prospective et multicentrique a été menée aux Etats-Unis chez des enfants de moins de 19 ans[59]. Entre Juin 1996 et Septembre 1998, 52 cas d'infection invasive par un Streptocoque du groupe A ont été inclus dans l'étude. 21 d'entre eux présentaient une infection nécrosante des tissus mous. Les 172 témoins présentaient une varicelle non compliquée. Le risque d'infection invasive par un Streptocoque du groupe A était augmenté chez les enfants non-blancs, vivant dans des foyers à faible revenu, exposé à la varicelle chez eux ou ayant une fièvre persistante. Ces paramètres ont donc été inclus dans les calculs statistiques de comparaison. L'âge moyen des cas était de 4.8 ans ; celui des témoins de 5.2 ans. Le moment exact du début des symptômes de complication de la varicelle a été

défini selon des critères précis. Le délai moyen entre le début de la varicelle et l'apparition des premiers symptômes de complication était de 3 jours. Seules les administrations d'antipyrétiques ayant eu lieu pendant les 7 jours précédant le début de la surinfection ont été prises en compte. Les résultats ne montrent pas d'association entre l'administration d'ibuprofène et le développement d'une infection nécrosante des tissus mous. Par contre, il a été observé une association entre l'utilisation d'ibuprofène et le développement d'une infection invasive à Streptocoque du groupe A en général. De plus, l'examen des données ne montre pas de relation dose-effet. Une analyse des différents sous-groupes cliniques a révélé que l'utilisation d'ibuprofène était associée uniquement aux infections invasives non nécrosantes à Streptocoque du groupe A. Enfin, l'association entre l'ibuprofène et les infections invasives à Streptocoque du groupe A était limitée aux enfants ayant reçu à la fois de l'ibuprofène et du paracétamol ; elle était atténuée si l'on prenait en compte la durée de fièvre élevée dans le modèle à variables multiples. Finalement, cette étude ne permet pas de répondre clairement à la question posée. Sa puissance est supérieure à celle des études précédentes en raison de sa nature multicentrique et des nombreuses variables prises en compte dans l'analyse statistique des résultats. Il faut toutefois noter que les informations ont été recueillies dans le mois suivant la complication infectieuse, ce qui remet en cause le caractère prospectif de l'étude. Pourtant, bien qu'elle ne montre pas d'association entre l'utilisation d'ibuprofène et le développement d'une infection nécrosante à Streptocoque A, une association significative a été observée entre l'utilisation d'ibuprofène et les infections invasives à Streptocoque A non nécrosantes. Le sens de ces résultats inattendus reste confus.

Les résultats des différentes études disponibles actuellement sont plutôt discordants. Il est donc difficile d'en tirer des conclusions. Toutefois, différentes hypothèses sur le rôle de l'ibuprofène et plus généralement des anti-inflammatoires non-stéroïdiens sont émises :

- les AINS pourraient augmenter le risque des complications systémiques lors des infections invasives par Streptocoque du groupe A (par un syndrome de choc toxique streptococcique ou une insuffisance rénale aiguë)[58], soit directement par l'action pharmacologique immunosuppressive des AINS, soit indirectement en masquant les symptômes de l'infection et ainsi en retardant le diagnostic et donc la mise en place d'un traitement approprié. Cependant une expérimentation sur les effets du diclofénac sur la fasciite nécrosante streptococcique chez les lapins n'a pas permis de mettre en évidence un rôle aggravant du diclofénac. Au contraire, il réduirait l'extension de l'infection[60] ;

- les AINS pourraient augmenter le risque de dissémination ou d'invasion de l'infection streptococcique ;
- les AINS pourraient augmenter le risque de développer une infection streptococcique chez des patients sans infection.

Face à ces incertitudes, de nombreux pédiatres pensent qu'il est aujourd'hui plus prudent de contre-indiquer l'administration d'ibuprofène chez les enfants atteints de varicelle au nom du principe de précaution.

III MATERIEL ET METHODES

1) Relevé de cas dans le service de pédiatrie du CHU de Nantes sur la période 2001-2003

Cette enquête a pour but de relever et d'étudier les cas de complications infectieuses survenues chez des enfants et coïncidant avec l'administration d'ibuprofène. Les observations ont été recueillies de manière rétrospective. La population étudiée comprend l'ensemble des enfants de 0 à 19 ans hospitalisés dans le service de pédiatrie du CHU de Nantes sur une période de 30 mois, du 1^{er} janvier 2001 au 30 juin 2003.

Parmi tous les enfants hospitalisés au cours de cette période, une première sélection a été effectuée en fonction du motif de leur hospitalisation. Les motifs d'hospitalisation retenus ont été : abcès rétropharyngé, adénophlegmon, cellulite, érysipèle, ethmoïdite, impétiginisation, mastoïdite, staphylococcie et varicelle compliquée. Cette première étape a permis de limiter les recherches à un groupe d'une centaine de patients susceptibles d'avoir été hospitalisés pour le traitement d'une complication infectieuse.

Les dossiers médicaux de tous ces patients ont alors été étudiés. Ces dossiers regroupent toutes les informations (examens, comptes-rendus d'hospitalisation) recueillies au cours des hospitalisations du patient au CHU de Nantes. Leur étude a permis de remarquer que 23 enfants, qui avaient été hospitalisés à la suite d'une complication infectieuse, avaient pris de l'ibuprofène dans les jours précédant leur hospitalisation. L'ibuprofène étant suspecté de favoriser le développement de complications infectieuses, ces 23 cas ont été notifiés au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nantes afin d'être inclus dans la banque nationale de pharmacovigilance.

7 cas concernent des enfants ayant développé une surinfection à partir de lésions varicelleuses. 16 cas présentent des enfants hospitalisés à la suite d'une complication infectieuse à porte d'entrée très probablement ORL.

Après le 30 juin 2003, trois cas de varicelle compliquée mettant en cause l'utilisation d'ibuprofène ont été notifiés spontanément au Centre de Pharmacovigilance de Nantes. Ils ont été inclus à la série de cas étudiés.

2) Système national de pharmacovigilance

a) Définition de la pharmacovigilance

La pharmacovigilance est une branche de la pharmacologie clinique consacrée à l'étude et à la prévention des effets indésirables des médicaments et des produits à usage humains, y compris les produits contraceptifs et les médicaments dérivés du sang. Elle permet le suivi d'un médicament après son autorisation de mise sur le marché afin d'assurer sa sécurité d'emploi et d'obtenir un bon usage du médicament. Le recueil des effets indésirables des médicaments constitue l'une de ses missions principales. Un effet indésirable est défini comme étant une réaction nocive et non voulue se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic, le traitement, la modification d'une fonction physiologique ou résultant du mésusage d'un médicament. Le recueil et l'analyse des effets indésirables après commercialisation est indispensable. En effet, le médicament au cours des phases de développement clinique I, II et III est administré à moins de 5000 patients. La pharmacovigilance, elle, dure toute la vie du médicament et concerne une grande population dans la « vraie vie ». Le médicament étudié est alors utilisé chez des patients parfois polymédiqués et/ou présentant des pathologies diverses.

b) Système national de pharmacovigilance

En 1973, les conseils de l'ordre des médecins et des pharmaciens, les centres anti-poisons et le Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique (SNIP) ont créé le premier Centre National de Pharmacovigilance Français, ainsi que six centres régionaux. La

pharmacovigilance fonctionnait alors de façon expérimentale. Les notifications se faisaient via les conseils de l'ordre des médecins et des pharmaciens. Ces structures ont été officialisées par arrêté en 1976. Par la suite, le décret du 24 mai 1984 institua une obligation de déclaration pour les prescripteurs et les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché du médicament concerné. Depuis, le système français de pharmacovigilance s'est développé et organisé. En 1995, différents décrets ont permis de préciser l'organisation de ce système, ainsi que le rôle de chaque acteur.

De plus, l'obligation de déclaration des effets indésirables a été étendue à tous les professionnels de santé (médecin, chirurgien dentiste, sage-femme, pharmacien, professionnel de santé et les entreprises du médicament) qui ont constaté ou eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament[61]. Un effet indésirable grave est un effet létal (il doit être déclaré en urgence), susceptible de mettre la vie du patient en danger, entraînant une invalidité ou une incapacité ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation. Un effet est considéré comme inattendu s'il est difficile à relier aux propriétés pharmacodynamiques du médicament, s'il touche des populations à risque mal définies ou s'il s'agit d'une réaction idiosyncrasique. Généralement, il est non dose-dépendant. Un effet inattendu n'est pas mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit. Sa déclaration présente un intérêt d'alerte. Par opposition, un effet attendu provient de l'action du médicament sur des récepteurs de liaison spécifiques dans de nombreux tissus de l'organisme. Il en résulte des effets thérapeutiques mais aussi des effets indésirables, dits latéraux, souvent dose-dépendants mais prévisibles.

Tous les professionnels de santé ont donc un rôle de vigilance. Les entreprises et les organismes exploitant des médicaments ont l'obligation de comporter un service de pharmacovigilance dirigé par un médecin ou un pharmacien et de déclarer les effets indésirables dont ils ont connaissance.

31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) sont répartis en France dans les Centres Hospitaliers Universitaires. Ces centres régionaux forment un réseau (Figure 2). Leur répartition sur le territoire français permet une décentralisation du système de pharmacovigilance et favorise ainsi les échanges entre les professionnels de santé et les acteurs de la pharmacovigilance. Un de leur rôle est de collecter les déclarations d'effets indésirables, de les transmettre à l'AFSSaPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire et des

Produits de Santé). Ils ont aussi un rôle important au près des professionnels de santé. Ils répondent aux questions posées par des professionnels sur le médicament, ses effets indésirables, ses propriétés pharmacologiques, les interactions à redouter et les bonnes pratiques de prescription. Ils peuvent aider à l'adaptation et au choix des traitements ou conseiller les professionnels sur la prise en charge des patients présentant un effet indésirable. Ils participent aussi à l'encadrement des grossesses sous traitements médicamenteux ou appartenant à une population à risques.

Tous les mois, les 31 centres se réunissent à l'AFSSaPS en Comité Technique pour détecter de façon collégiale d'éventuelles alertes. Ils peuvent décider la mise sous enquête d'un produit, le laboratoire est alors averti. L'enquête est ensuite présentée en Commission Nationale qui suit ou non l'avis émis lors du Comité Technique : proposition de modifications du RCP (résumé des caractéristiques d'un produit) ou au maximum retrait d'un produit. Les propositions sont ensuite entérinées ou non par le Ministère de la Santé.

Par la suite, l'AFSSaPS et les CRPV font redescendre les décisions prises pour le bon usage du médicament et les communiquent aux professionnels de santé. Ils rappellent ou expliquent les recommandations de bonne pratique de prescription et les mises à jour sur les modalités de traitements médicamenteux. Pour ce faire, deux moyens de communication sont utilisés : les DDL (Dear Letter Doctor) et internet. Les DDL sont des courriers écrits envoyés à tous les médecins. Les informations sont aussi disponibles à tous via le site internet de l'AFSSaPS : <http://afssaps.sante.fr> .

Aujourd'hui, de nombreuses décisions sont prises au niveau européen par le Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CSP).

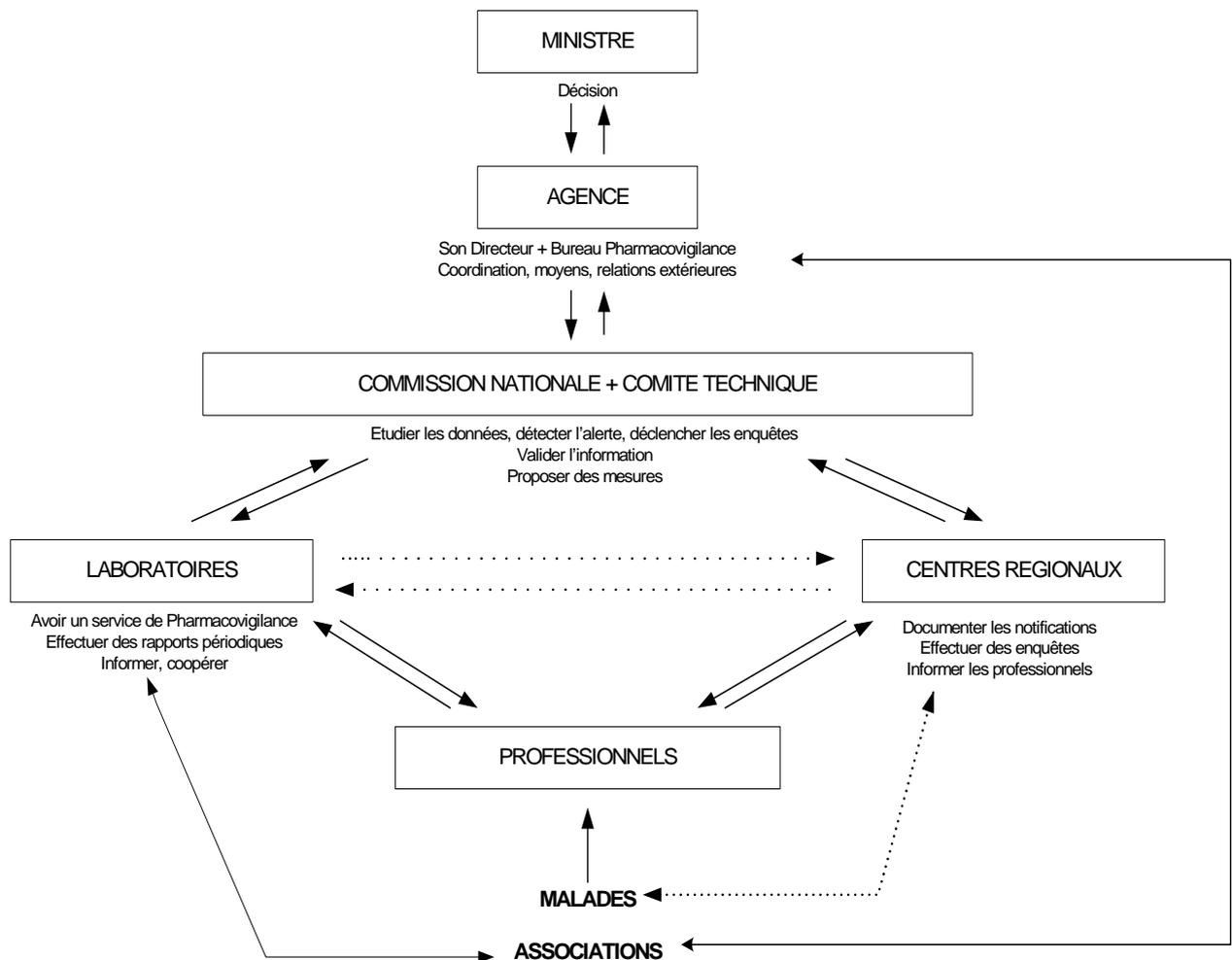


Figure 2: Organigramme du système français de pharmacovigilance

c) La Banque Nationale de Pharmacovigilance

Toutes les déclarations d'effets indésirables collectées au niveau régional sont analysées afin de déterminer une imputabilité pour chaque médicament impliqué vis à vis de l'effet indésirable notifié. Elles sont ensuite enregistrées de manière standardisée. Chaque observation est alors saisie dans le système national de pharmacovigilance de l'AFSSaPS. Cette base de données contient près de 245 000 déclarations. Elle est accessible à tous les centres de pharmacovigilance et constitue un outil de travail.

Chaque fiche de notification comprend cinq parties :

- Etat : cette partie précise le type du dossier (effet indésirable, interaction...), le mode de recueil de l'information (déclaration spontanée, étude de phase 4...), le pays de survenue et la date de déclaration.
- Informations sur le patient : les déclarations sont anonymes. Elles comportent tout de même un minimum d'informations concernant le patient : l'âge, le sexe, les antécédents et si possible le poids et la taille.
- Effets indésirables : leur gravité et leur évolution sont indiquées selon un code précis. La date et la durée de l'effet doivent être notées. L'effet indésirable est ensuite codé grâce à un thésaurus.
- Médicaments : tous les médicaments dont la chronologie de prise peut être compatible avec la survenue de l'effet sont étudiés. Leur voie d'administration, leur dose, la date et la durée de traitement, l'indication pour laquelle ils sont utilisés sont enregistrées. Cette partie comprend aussi des indications sur l'évolution de l'effet lors d'un éventuel arrêt de la prise du médicament puis d'une éventuelle réadministration. Enfin, l'analyse des différentes données permet de déterminer l'imputabilité de chaque médicament.
- Commentaires : Cette dernière partie est la seule qui ne soit pas soumise à des codes. Elle permet de faire un résumé de l'effet indésirable et de ses circonstances. De plus, certains faits qui n'ont pu être codés sont précisés ici.

Tous les renseignements contenus dans les quatre premières parties sont enregistrés selon des codes. Il existe trois thésaurus : l'un répertoriant les effets indésirables, un autre les maladies et symptômes, le troisième regroupant les spécialités ayant une AMM. Cette méthode permet notamment de faciliter la saisie informatique. Elle est surtout indispensable pour pouvoir utiliser la banque de données formées par toutes les notifications enregistrées.

En effet, la banque peut être consultée par tous les centres de pharmacovigilance de France afin de réaliser des recherches.

d) Méthode d'interrogation de la banque nationale de pharmacovigilance

Termes sélectionnés

La banque nationale de pharmacovigilance a été interrogée afin d'établir un bilan des notifications décrivant des complications infectieuses coïncidant avec l'administration d'ibuprofène. Le codage des données concernant les effets indésirables repose sur une terminologie internationale (OMS). Ce codage est hiérarchisé : un effet donné est relié tout d'abord à un numéro de 4 chiffres correspondant au terme préférentiel (tp). Ce terme (4 chiffres) est commun à un ensemble d'effets ; ce numéro est suivi de 3 chiffres (terme inclus ti) et c'est cet ensemble de 7 chiffres qui code pour l'effet indésirable. Un effet indésirable inclus peut appartenir à une ou plusieurs classes-organes (SOC). Les effets indésirables retenus ont été sélectionnés en recherchant dans les classes-organes les termes qui ont permis de coder les cas nantais ainsi que des termes proches. Les 22 termes retenus sont regroupés dans le tableau II.

SOC	tp	ti	Effet indésirable
0100 Peau et annexe	0030	010	Eruption vésiculo-bulleuse
	0032	003	Eruption impétigineuse
	0032	005	Pyodermite
	0037	006	Infection cutanée
	1339	001	Pyodermite gangréneuse
	1443	001	Eruption vésiculeuse
0200 Système ostéo-musculaire	1707	001	Fasciite
	1746	001	Fasciite nécrosante

SOC	tp	ti	Effet indésirable
1010 Appareil cardiovasculaire général	0499	003	Choc
1810 Etat général	0965	001	Etat aggravé
	0965	003	Aggravation de la maladie
1820 Réactions locales au traitement	0060	001	Nécrose cutanée
	1372	001	Cellulite
	1372	003	Phlegmon
1830 Mécanisme de défense	0032	003	Eruption impétigineuse
	0032	005	Pyodermite
	0540	001	Sinusite
	0736	001	Infection
	0737	001	Infection compliquée
	0738	001	Infection bactérienne
	0744	001	Etat septique
	0744	003	Septicémie
	0887	003	Abcès cutané
2000 Terme secondaire	1516	001	Varicelle

Tableau II: Termes sélectionnés pour l'interrogation de la banque nationale de pharmacovigilance

L'étude des notifications en juin 2004 comportant au moins l'un de ces termes ainsi que le principe actif ibuprofène ou lysinate d'ibuprofène a permis de sélectionner 72 cas.

Glossaire

Rappels d'anatomie:

La peau (Figure 3) est constituée de trois parties : l'épiderme, le derme et l'hypoderme. Sous l'hypoderme ou, de manière inconstante, un peu plus haut se situe le fascia superficialis. Puis, sous celui-ci, l'aponévrose superficielle constitue une membrane fibreuse conjonctive résistante liée au muscle.

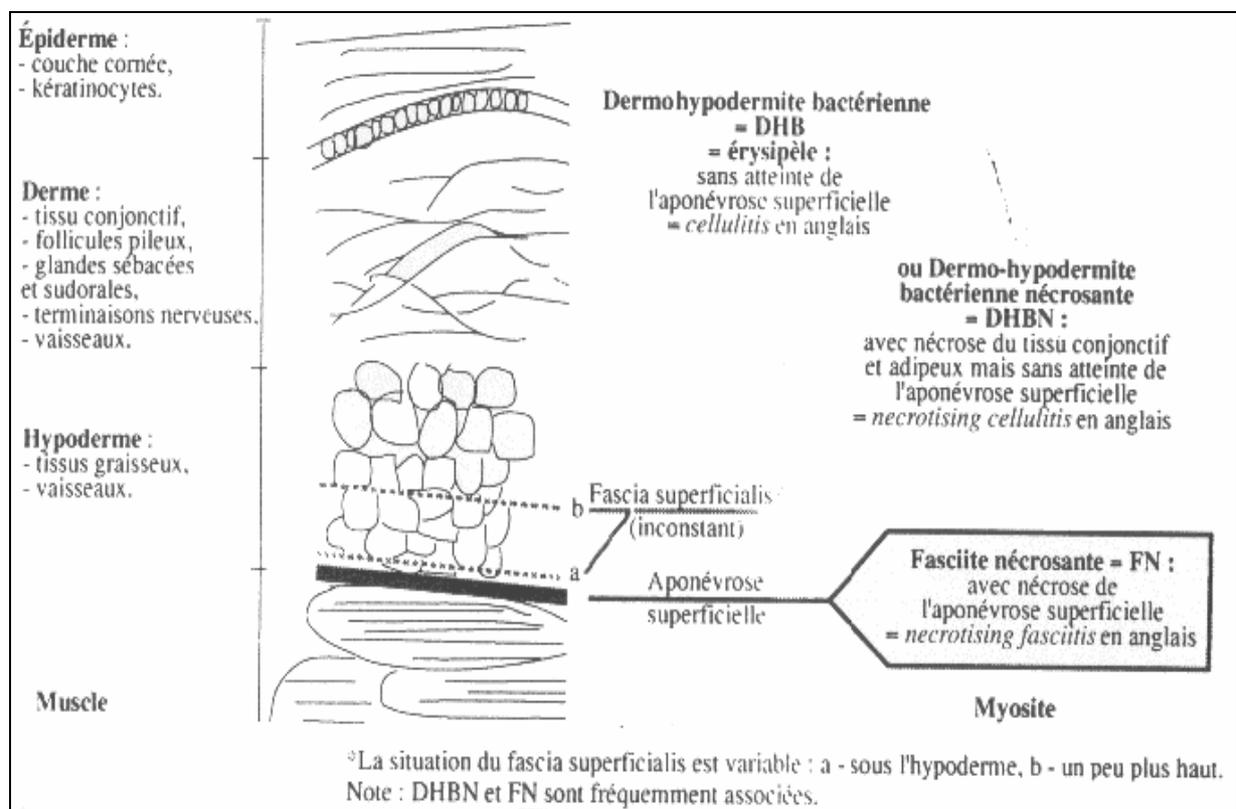


Figure 3: Schéma de la peau[55]

Définitions :

- **Abcès** : amas de pus collecté dans une cavité formée aux dépens des tissus environnants détruits ou refoulés.
- **Adénite** : inflammation aiguë ou chronique des ganglions lymphatiques.

- **Cellulite** : inflammation du tissu cellulaire pouvant se rencontrer partout mais surtout sous la peau. Ce terme est utilisé en français de manière impropre par analogie avec le terme anglais *cellulitis*. D'après la conférence de consensus de 2000 sur la prise en charge de l'érysipèle et de la fasciite nécrosante, il doit être abandonné car il est source de confusion. Selon les structures anatomiques en cause, il sera remplacé par les termes dermohypodermite bactérienne (DHB), dermohypodermite bactérienne nécrosante (DHBN) ou fasciite nécrosante.

- **Choc** : sidération brusque du système nerveux caractérisée par une stupeur, une hypothermie, un collapsus cardiovasculaire, parfois même par des convulsions avec perte de connaissance, aboutissant soit à la mort, soit à la guérison rapide. Il résulte toujours « d'une diminution du volume du sang circulant par rapport à la capacité fonctionnellement active du lit vasculaire » (Jean Hamburger). Cette diminution entraîne une insuffisance brutale de l'irrigation d'organes d'importance vitale, privés d'oxygène et encombrés de déchets métaboliques acides qui ne sont plus évacués. Lors d'un choc septique, la vasodilatation généralisée avec stockage du sang dans les artérioles et les capillaires entraîne une brusque réduction du retour du sang veineux au cœur, ce qui explique le choc.

- **Dermohypodermite bactérienne** : inflammation du derme et de l'hypoderme d'origine bactérienne sans atteinte de l'aponévrose superficielle. Ce terme est synonyme d'érysipèle et correspond au terme anglais *cellulitis*.

- **Dermohypodermite bactérienne nécrosante** : dermohypodermite bactérienne avec nécrose du tissu conjonctif et adipeux mais sans atteinte de l'aponévrose superficielle. Elle correspond au terme anglais *necrotising cellulitis*.

- **Eruption impétigineuse** : éruption de vésiculo-pustules qui laissent échapper un liquide se concrétant en croûtes jaunâtres caractéristiques, recouvrant une ulcération rouge. Elle est due à une infection par des microbes pyogènes (streptocoque, staphylocoque).

- **Fasciite** : inflammation de la peau atteignant le fascia superficialis.

- **Fasciite nécrosante** : fasciite avec nécrose de l'aponévrose superficielle. Ceci correspond au terme anglais *necrotising fasciitis*.
- **Nécrose cutanée** : mortification cellulaire et tissulaire par arrêt pathologique et définitif des processus vitaux au niveau de la peau.
- **Phlegmon** : inflammation du tissu conjonctif superficiel ou profond périviscéral.
- **Pyodermite** : ensemble des lésions suppuratives de la peau.
- **Pyodermite gangréneuse** : lésions suppuratives de la peau avec mortification de tissus.
- **Septicémie** : infection générale grave de l'organisme, caractérisée par des décharges importantes et répétées, dans le sang, de germes pathogènes figurés provenant d'un foyer initial et pouvant créer des foyers secondaires multiples plus ou moins apparents. Elle est caractérisée cliniquement par une fièvre élevée, des frissons, une altération de l'état général ; l'hémoculture est positive.

3) Méthode d'imputabilité

Imputer c'est essayer, par le biais d'une méthode codée, d'apprécier le degré de responsabilité d'un médicament dans la survenue d'un effet secondaire.

La méthode utilisée en France pour imputer aux médicaments des effets inattendus a été publiée par Bernard BEGAUD[62]. Cette méthode obligatoire en France depuis 1984 est actuellement utilisée par tous les centres de pharmacovigilance français, avec des réactualisations quasi annuelles. Le principe fondamental toujours respecté est la méthode originelle qui distingue l'imputabilité intrinsèque et extrinsèque. L'échelle d'imputabilité de l'O.M.S. à quatre ou cinq degrés est différente de l'échelle de BEGAUD.

Elle envisage séparément l'imputabilité intrinsèque, concernant exclusivement la possibilité de relation de cause à effet de chaque médicament face à un évènement clinique et/ou paraclinique déterminé, et l'imputabilité extrinsèque, basée uniquement sur les connaissances bibliographiques.

a) L'imputabilité intrinsèque

Elle concerne exclusivement la possibilité d'une relation de cause à effet, non obligatoirement exclusive, entre chaque médicament, pris par le malade donné et la survenue d'un évènement clinique ou paraclinique donné. Elle doit être établie de manière indépendante pour chaque médicament, pris par le malade. Elle repose sur sept critères répartis en deux groupes : critères chronologiques et sémiologiques.

Les données ressortant de l'analyse du cas sont appréciées à la lumière des connaissances générales pharmacologiques concernant l'évènement et le médicament.

Les critères chronologiques :

Ils concernent l'administration, l'arrêt et la réadministration du médicament.

- Administration du médicament

Le délai entre l'administration du médicament et la survenue de l'effet inattendu ou toxique présumé peut être :

- Très suggestif : par exemple un effet survenant 15 à 20 minutes après une injection parentérale.
- Incompatible : par exemple un cancer détecté quelques jours après la prise d'un médicament.
- Compatible : autres cas.

- Arrêt du médicament

L'évolution de l'effet inattendu ou toxique présumé après l'arrêt du médicament peut être :

- Suggestive avec régression de l'évènement après simple arrêt du médicament
 - Non concluante avec régression spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ce trouble, ou évolution inconnue.
 - Non suggestive : absence de régression des troubles de type réversible à l'arrêt du médicament ou régression complète sans l'arrêt du médicament.
-
- Réadministration du médicament (R)
 - R (+) : positive. L'évènement récidive quand le médicament est réadministré ou il existe une aggravation d'une lésion initialement partielle qui devient irréversible.
 - R (-) : négative. L'évènement ne récidive pas lorsque le médicament est réadministré.
 - R (0) : non faite ou absence de réadministration évaluable.

Les résultats de la combinaison de ces trois critères « chronologiques » constituent une imputation chronologique - ou score chronologique- intermédiaire avec quatre résultats possibles (Tableau III) :

C3 : chronologie vraisemblable

C2 : chronologie plausible

C1 : chronologie douteuse

C0 : chronologie incompatible

ADMINISTRATION DU MEDICAMENT	APPARITION DE L'EVENEMENT						
	Délai très suggestif			Délai compatible			Délai incompatible
ARRET du médicament	READMINISTRATION du médicament (R)						
	R (+)	R (0)	R (-)	R (+)	R (0)	R (-)	
<u>Evolution suggestive</u> : régression de l'évènement coïncidant bien avec cet arrêt	C 3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
<u>Evolution non concluante</u> : régression paraissant au contraire plutôt spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles, ou évolution inconnue, ou recul insuffisant ou lésions de type irréversible (ou médicament non arrêté).	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
<u>Evolution non suggestive</u> : absence de régression d'un évènement de type réversible (ou régression complète malgré la poursuite du médicament).	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

Tableau III: Critères chronologiques de la méthode d'imputabilité

Les critères sémiologiques :

Ils concernent la sémiologie proprement dite, les facteurs favorisant éventuels, une autre explication non médicamenteuse possible et les examens complémentaires spécifiques.

La sémiologie peut être :

- Evocatrice, cliniquement ou grâce aux examens paracliniques, du rôle de ce médicament ou évoquer d'autres éventualités sémiologiques.
- Les facteurs favorisants peuvent être connus et bien validés.
- Une autre explication, non médicamenteuse, peut être absente après un bilan bien approprié ou possible, car non recherchée ou présente.
- Les examens complémentaires spécifiques fiables en faveur d'un rôle causal du médicament dans la survenue de cet évènement ont trois possibilités :

L (+) : positif

L (-) : négatif

L (0) : non disponible.

En pratique, il y a très peu de cas où il existe un examen complémentaire fiable.

Cette seconde table de décision regroupe les quatre critères sémiologiques constituant une imputation intermédiaire dite « sémiologique » avec trois résultats possibles (Tableau IV) :

S3 : sémiologie vraisemblable

S2 : sémiologie plausible

S1 : sémiologie douteuse

SEMILOGIE (clinique ou paraclinique)	Evocatrice du rôle de ce médicament (et/ou facteur très favorisant bien validé)			Autres éventualités sémiologiques		
Autre Explication non médicamenteuse	EXAMEN COMPLEMENTAIRE SPECIFIQUE FIABLE (L)					
	L (+)	L (0)	L (-)	L (+)	L (0)	L (-)
Absente (après bilan approprié)	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Possible (non recherchée ou présente)	S3	S2	S1	S3	S1	S1

Tableau IV: Critères sémiologiques de la méthode d'imputabilité

Le score d'imputabilité intrinsèque (I) sera alors obtenu grâce aux résultats des deux tables de décision précédentes (C et S) qui servent d'entrée à une troisième table finale. Cinq scores sont alors possibles allant de I0 à I4 (Tableau V).

I4 : très vraisemblable

I3 : vraisemblable

I2 : plausible

I1 : douteuse

I0 : paraissant exclu

CHRONOLOGIE	SEMILOGIE		
	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

Tableau V: Table de décision de l'imputabilité intrinsèque

b) L'imputabilité extrinsèque

Indépendante de l'imputabilité intrinsèque, elle ne concerne que les connaissances bibliographiques de l'effet éventuel d'un médicament et est cotée en quatre degrés :

- B3 : l'effet est notoire, bien décrit dans la dernière édition d'au moins un des cinq livres de référence en pharmacologie : Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques françaises type Vidal (O.V.P. Ed.) ; Martindale : the extra pharmacopoeia (Reynolds J.E.F., Pharmaceutical Press Ed.) ; Meyler's Side Effects of Drugs (Duke M.N.G., Elsevier Ed.) ; Side Effects of Drugs Annual

(Duke M.N.G., Elsevier Ed.) ; Risques et maladies liés aux médicaments (H. Heusghem C., Lagier G., Lechat P., Masson Ed.).

- B2 : effet non notoire de ce médicament, publié une ou deux fois, avec une sémiologie relativement différente ou seulement rapporté à un médicament très voisin ou données purement expérimentales.

-B1 : effet non décrit conformément aux définitions de B3 ou B2.

-B0 : effet paraissant tout à fait nouveau sans aucune publication après une recherche exhaustive incluant les banques de données bibliographiques informatisées.

L'imputabilité extrinsèque permet d'apprécier le degré de nouveauté de l'effet inattendu ou toxique médicamenteux au moment de son observation.

IV RESULTATS

1) Descriptif des cas cliniques

a) Bilan des observations concernant des complications à point de départ ORL

16 cas de complication infectieuse liée à une affection de la sphère ORL ont été relevés entre le 1^{er} janvier 2001 et le 30 juin 2003 dans le service de pédiatrie du CHU de Nantes. 11 cas sont survenus au cours de l'année 2001, 5 en 2002. Ils sont décrits dans l'annexe n°1.

Parmi les 16 patients concernés, on dénombre 7 filles et 9 garçons. Leur moyenne d'âge est de 3,24 ans avec une médiane à 2,63 ans [0,83-9].

Les spécialités d'ibuprofène mises en cause sont : Advil[®] (14 cas, soit 87.5% des cas) et Nureflex[®] (2 cas, soit 12.5% des cas). La posologie usuelle de l'ibuprofène n'a pas été dépassée.

Dans 14 cas, l'ibuprofène a été le seul anti-inflammatoire administré. Dans 2 cas, il a été associé à un autre AINS : Nifluril[®] (acide niflumique) dans l'un, Surgam[®] dans l'autre.

L'ibuprofène a été associé à une antibiothérapie par voie orale dans 12 cas. Celle-ci a été débutée en même temps que l'administration d'ibuprofène dans 3 cas, quelques jours avant l'hospitalisation dans les autres cas. Les antibiotiques utilisés sont des β -lactamines :

- de la famille des pénicillines : Amodex[®] (1 cas), Oracilline[®] (1 cas)
- de la famille des céphalosporines : Orelox[®] (4 cas), Oroken[®] (2 cas)
- pénicilline et inhibiteur de β -lactamases : Augmentin[®] (7cas)

Notons que pour trois patients, un changement d'antibiotique a été effectué avant l'hospitalisation. Les germes en cause ont pu être identifiés pour trois de ces 12 patients. Il s'agissait de *Pseudomonas aeruginosa* et *Rothia dentocariosa* dans un cas et de *Staphylococcus aureus* dans les deux autres cas. Les antibiotiques utilisés sont Augmentin[®], Orelox[®] et Oroken[®]. Ces trois antibiotiques ne sont pas actifs sur *Pseudomonas aeruginosa* ni

sur certains staphylocoques (staphylocoques méti-R). Ceci peut expliquer le développement de l'infection sous antibiotique.

Les indications ayant motivé l'administration d'ibuprofène sont :

- une fièvre isolée : 5 cas
- une fièvre associée à une douleur située au niveau de la sphère ORL sans pathologie diagnostiquée : 5 cas
- une fièvre et/ou douleur liée à une pathologie infectieuse (otite, conjonctivite, sinusite, oreillons) : 6 cas.

Les effets indésirables retrouvés sont les suivants :

- abcès pharyngé : 2 cas
- cellulite : 4 cas
- ethmoïdite : 3 cas (dont un cas associé à une cellulite)
- mastoïdite : 5 cas
- adénophlegmon : 3 cas

Le délai de survenue moyen de l'effet indésirable est de 4,56 jours avec une médiane à 4 jours [1-8].

Les prélèvements effectués n'ont permis de retrouver des germes que dans 3 cas. Pour les autres patients, les hémocultures et les prélèvements de drainage effectués étaient stériles. Les bactéries identifiées sont *Pseudomonas aeruginosa* (retrouvé dans un prélèvement auriculaire) et *Rothia dentocariosa* (retrouvé dans un prélèvement oculaire) dans un cas et *Staphylococcus aureus* (retrouvé dans un prélèvement auriculaire) dans les deux autres cas.

Tous les cas relevés étaient graves puisqu'ils ont justifié une hospitalisation. L'évolution fut favorable pour tous les patients qui ont guéri sans séquelles. Le traitement antibiotique administré à ces patients comportait un antibiotique de la famille des β -lactamines seul ou associé à la fosfomycine ou à un aminoside. En effet, les β -lactamines sont actives sur les streptocoques et les staphylocoques méti-S. Leur association à un aminoside ou à la fosfomycine est synergique et permet de renforcer l'activité anti-staphylococcique et ainsi de diminuer le pourcentage de souches résistantes. A la sortie de l'hôpital, l'antibiotique le plus utilisé en relais est l'Augmentin[®] (Figure 4).

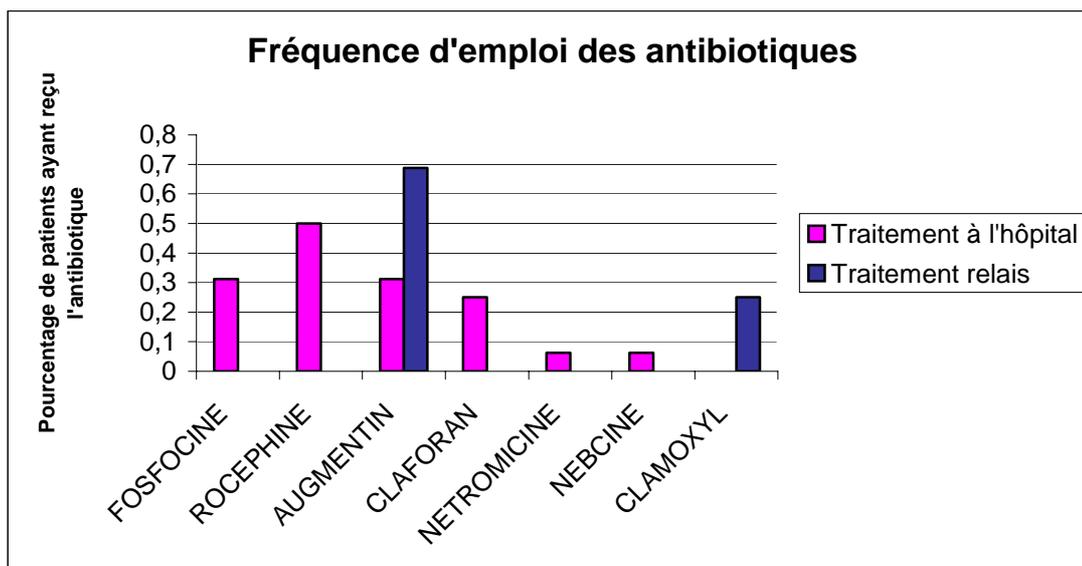


Figure 4: Fréquence d'emploi des antibiotiques chez les cas nantais ORL

D'après la méthode de Bégau et al., l'imputabilité intrinsèque de l'ibuprofène a été jugée douteuse (I1) dans les 16 cas.

b) Bilan des observations concernant des complications au cours d'une varicelle

7 cas de complication infectieuse survenus au cours d'une varicelle ont été relevés entre le 1^{er} janvier 2001 et le 30 juin 2003 dans le service de pédiatrie du CHU de Nantes. Ils sont décrits dans l'annexe n°2. La répartition des cas en fonction de l'année de survenue est la suivante :

- 2001 : 4 cas
- 2002 : 2 cas
- 2003 : 1 cas

Par la suite, 3 cas ont été notifiés de manière spontanée au centre de pharmacovigilance de Nantes en 2004. Ils ont été inclus à cette enquête.

Parmi les 10 patients concernés, on dénombre 6 filles et 4 garçons. Leur moyenne d'âge est de 1,69 ans avec une médiane à 1,29 ans [0,5-3.5].

L'Advil[®] est l'unique spécialité d'ibuprofène à avoir été employée. La posologie usuelle n'a pas été dépassée.

L'ibuprofène a été associé à un autre anti-inflammatoire non-stéroïdien dans un seul cas. Il s'agissait de l'acide acétylsalicylique, pourtant contre indiqué dans la varicelle.

Un antibiotique a été prescrit en même temps que l'Advil[®] chez un patient. Il s'agissait de Fucidine[®]. Les informations contenues dans le dossier médical du patient ne permettent pas de savoir si elle était administrée per os ou par voie cutanée.

Dans tous les cas, l'ibuprofène a été administré pour traiter l'hyperthermie survenue lors d'une varicelle. L'hyperthermie était traitée par une alternance d'ibuprofène et de paracétamol dans 8 cas, par de l'ibuprofène seul dans 2 cas.

Les effets indésirables retrouvés sont les suivants :

- cellulite : 4 cas
- état septique : 3 cas
- ethmoïdite : 1 cas
- surinfection cutanée : 2 cas

Le délai de survenue moyen de l'effet indésirable est de 3,8 jours avec une médiane à 4 jours [1-7].

Parmi les 10 cas étudiés, les résultats bactériologiques sont inconnus pour deux patients. Les hémocultures de six patients sont restées stériles. Le germe responsable de l'infection a été identifié pour deux patients ; leurs hémocultures ont montré la présence d'un streptocoque β -hémolytique du groupe A.

Tous les cas relevés étaient graves et ont justifié une hospitalisation. 8 enfants ont guéri sans séquelles. 2 enfants sont décédés.

1^{er} décès :

Une fillette de 18 mois, sans antécédents particuliers, présentait une varicelle (contage dans la fratrie) depuis le 24 avril 2004 traitée par Advil[®] et Doliprane[®]. Le 25 avril, elle présente une hyperthermie élevée (40°C) qui oscillera entre 37,5°C et 39,5°C les jours

suiuants. Le 27 avril au matin, elle est hospitalisée en état de choc gravissime. Elle présente une coloration bleutée de la peau, une tachycardie, une polypnée, un purpura diffus et une rigidité généralisée qui signe une nécrose musculaire diffuse. L'enfant décède dans l'après-midi du 27 avril suite à un arrêt cardiaque. L'administration d'ibuprofène a pu accélérer l'évolution de l'infection. Tous les examens bactériologiques et virologiques n'ont pu être effectués pour des raisons techniques.

2^{ème} décès :

Une fillette de 14 mois présentait une varicelle, d'apparence classique pendant les trois premiers jours. Le 5 décembre 2004, apparaît une reprise thermique à 39°C-40°C. L'Advil[®] est introduit le lendemain (2 prises au total). Dans l'après-midi du 6 décembre, elle fait un malaise hypotonique de manière brutale. Elle est en arrêt cardio-respiratoire lorsque les secours arrivent. Les tentatives de réanimation échouent et l'enfant décède. Les hémocultures post-mortem révèlent la présence d'un streptocoque β -hémolytique du groupe A.

Les antibiotiques utilisés pour le traitement de l'effet indésirable et leur fréquence d'emploi sont présentés dans la figure 5.

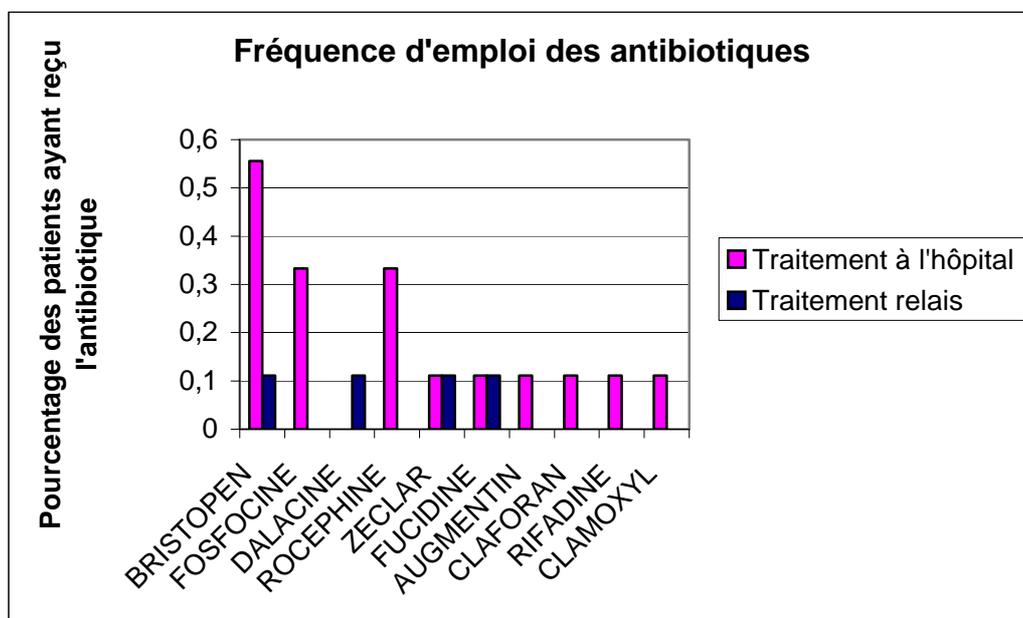


Figure 5: Fréquence d'emploi des antibiotiques chez les cas nantais de varicelle

Ce graphique permet de remarquer que les antibiotiques les plus fréquemment utilisés sont :

- Bristopen[®] oxacilline (actif sur les staphylocoques méti-S et 95% des souches méti-R et accessoirement sur les streptocoques)
- Fosfocine[®] fosfomycine (actif sur les staphylocoques méti-S et 80% des souches méti-R mais inactif sur les streptocoques)
- Rocéphine[®] ceftriaxone (actif sur les streptocoques et les staphylocoques méti-S)

D'après la méthode de Bégau et al., l'imputabilité intrinsèque de l'ibuprofène a été jugée douteuse (I1) dans 9 cas et plausible dans 1 cas.

2) Bilan de la banque nationale de pharmacovigilance

a) Bilan des observations notifiées concernant des complications à point de départ ORL

L'analyse de la banque nationale de pharmacovigilance a permis de rassembler 16 cas de complications d'une affection ORL coïncidant avec l'administration d'ibuprofène chez des enfants. Ils sont décrits dans l'annexe n°3. La répartition des cas en fonction de l'année de survenue est la suivante :

- 1 cas en 1997
- 1 cas en 2002
- 5 cas en 2003
- 9 cas en 2004

Parmi les 16 patients concernés, on dénombre 7 filles et 9 garçons. Leur moyenne d'âge est de 4,17 ans avec une médiane à 3,5 ans [0,5-12].

Les spécialités d'ibuprofène mises en cause sont : Advil[®] (11 cas, soit 68,75% des cas), Nurofen[®] (1 cas), Nureflex[®] (1 cas), Antarène[®] (1cas), Advil[®] et Antarène[®] (1 cas), inconnue (1 cas). La posologie usuelle de l'ibuprofène n'a pas été dépassée.

Dans 14 cas, l'ibuprofène a été le seul anti-inflammatoire administré. Dans 2 cas, il a été associé à un autre AINS : le Nifluril[®] (acide niflumique).

L'ibuprofène a été associé à une antibiothérapie par voie orale dans 5 cas. Celle-ci a été débutée en même temps que l'administration d'ibuprofène dans 3 cas, quelques jours après dans 2 cas. Les antibiotiques utilisés sont l'acide fusidique (Fucidine[®]) et des β -lactamines (Clamoxyl[®], Augmentin[®], Orelox[®], Oracefal[®]). Le germe causal n'est connu que pour l'un de ces cas. Il s'agissait d'un streptocoque β -hémolytique du groupe A. Il est intéressant de remarquer que l'antibiotique prescrit dans ce cas, la Fucidine[®], n'est pas efficace contre cette bactérie.

L'ibuprofène a été administré pour traiter une fièvre associée à un symptôme ORL (rhinopharyngite, otite, angine, toux) dans 8 cas, une fièvre seule dans 4 cas, une douleur cervicale dans 3 cas, pour une raison inconnue dans 1 cas.

Les effets indésirables retrouvés sont assez variés et parfois multiples chez un même patient :

- adénite : 2 cas
- abcès pharyngé : 3 cas
- cellulite : 6 cas
- ethmoïdite : 2 cas
- pneumopathie : 2 cas
- choc septique, septicémie : 5 cas

Le délai de survenue moyen de l'effet indésirable est de 3,66 jours avec une médiane à 3 jours [1-15].

Les résultats d'éventuels examens bactériologiques sont inconnus pour 9 des 16 notifications. *Escherischia coli* a été retrouvé dans 1 cas. Les prélèvements étaient stériles dans 2 cas. Les hémocultures réalisées au cours de quatre des chocs septiques ont mis en évidence un Streptocoque β -hémolytique du groupe A.

Dans tous les cas rapportés, une hospitalisation de plusieurs jours a été nécessaire.

Le traitement antibiotique instauré à l'hôpital pour traiter la complication infectieuse est connu pour 12 des 16 patients. Les antibiotiques utilisés et leur fréquence d'emploi sont présentés dans la figure 6.

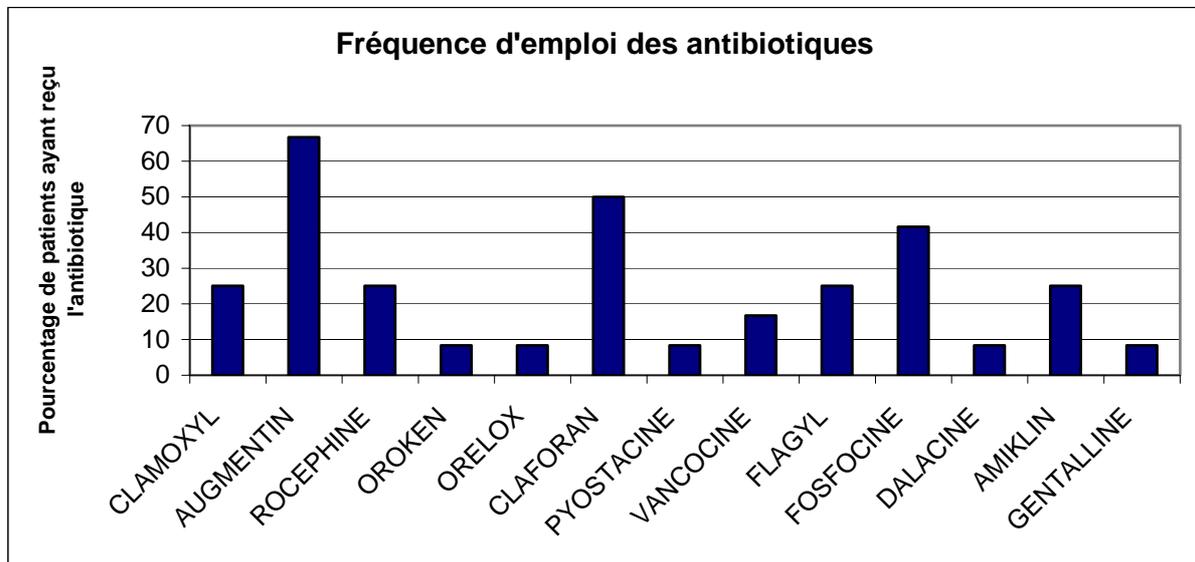


Figure 6: Fréquence d'emploi des antibiotiques chez les cas nationaux ORL

Les données de la banque nationale de pharmacovigilance n'ont pas permis de différencier les antibiotiques administrés à l'hôpital et ceux prescrits en relais.

Ce graphique permet de remarquer que les antibiotiques les plus utilisés pour traiter ces complications infectieuses sont : Claforan[®], Fosfocine[®] et Augmentin[®] (principalement utilisé en relais lors de la sortie de l'hôpital).

L'évolution a été favorable pour 8 enfants, soit 50% des cas, conduisant à une guérison sans séquelle. 3 cas ont abouti à un décès, soit 18,75% des cas. L'évolution est restée inconnue pour 5 cas, soit 31,25% des cas.

Les trois décès sont survenus à la suite d'un choc septique d'apparition brutale. Les hémocultures effectuées pour ces trois patients ont toutes révélé la présence d'un streptocoque β -hémolytique du groupe A. Aucun de ces enfants n'a reçu d'antibiotique avant l'apparition du choc septique. Dans ces trois cas, l'administration d'ibuprofène a pu contribuer au développement d'un choc septique et donc au décès. Pour ces trois notifications, l'imputabilité intrinsèque de l'ibuprofène déterminée d'après la méthode de Bégau et al. est douteuse.

1^{er} décès :

Le jeune garçon, âgé de 7 ans, a présenté une rhinopharyngite début décembre. Il consulte le 9 décembre 2002 pour une douleur au cou. Il est apyrétique, présente une zone érythémateuse légèrement oedémateuse rétro-auriculaire associée à une légère contracture du cou. Il lui est alors notamment prescrit de l'Antarène[®] par voie orale. Dans la nuit du 10 au 11, il présente une hyperthermie à 39-40°C. Une convulsion contemporaine à la fièvre avec vomissements et céphalées conduit à son hospitalisation en urgence le 11 au matin. Sa tension était basse et sa fréquence cardiaque élevée. Il reçoit une dose d'Advil[®] à l'hôpital. Le 12 décembre, son état s'aggrave ; un choc septique est évoqué. Une antibiothérapie par Claforan[®], gentamicine et vancomycine est alors débutée. Il décède le 13 par arrêt cardiaque sur une détresse respiratoire majeure avec hypoxémie.

2^{ème} décès :

La fillette, âgée de 11 mois, pesant 11kg, présente une rhinopharyngite avec une fièvre à 40°C depuis le 25 décembre 2003. Le 26, un traitement par Advil[®], Efferalgan[®], Octofène[®] et Fluisédal[®] sans prométhazine est mis en place aux doses usuelles (notamment Advil[®] : 825mg, 4 fois par jour). L'Efferalgan[®] est interrompu au bout de 24h (mauvais goût). Le 28, l'enfant est conscient mais plaintif à 5h du matin. Son état se dégrade brutalement à 9h30. Elle est hospitalisée dans un état de choc septique avancé. Une antibiothérapie par Rocéphine[®] (50mg/kg IV 1 fois par jour) et vancomycine (10mg/kg 4 fois par jour en IV lente) est instaurée en raison d'une suspicion d'infection pneumococcique. L'enfant décède le 29 décembre 2003.

3^{ème} décès :

L'enfant âgé de 6 mois est traité par Octofen[®], Pivalone[®] et carbocistéine pour une rhinite le 17/12/03. Le 18, il présente une fièvre cédant difficilement au Doliprane[®] ; le 19, une éruption maculo-papuleuse sur le tronc. Un traitement par Doliprane[®], Nureflex[®] et Motilium[®] est alors prescrit. La fièvre disparaît grâce au Nureflex[®]. A 4h du matin le 20 décembre, l'enfant est plaintif, a des difficultés respiratoires et continue de vomir. A 8h, il est très pâle avec des difficultés respiratoires conduisant à l'appel du médecin pendant que le père tente une réanimation. L'enfant décède à 9h malgré le relais de réanimation pris par le médecin.

L'imputabilité intrinsèque de l'ibuprofène a été définie comme douteuse (I1) dans 11 cas dont les trois décès, soit 68,75%, plausible (I2) dans 4 cas, soit 25%, vraisemblable (I3) dans 1 cas, soit 6,25%.

b) Bilan des observations notifiées concernant des complications survenues dans le cadre d'une varicelle

40 notifications d'effets indésirables concomitants à l'administration d'ibuprofène dans le cadre d'une varicelle ont pu être rassemblées à partir des données de la banque nationale de pharmacovigilance. Ils sont décrits dans l'annexe n°4. La répartition des cas en fonction de l'année de survenue est la suivante :

- 2 cas en 2000
- 5 cas en 2001
- 11 cas en 2002
- 14 cas en 2003
- 8 cas en 2004

Sur les 40 patients concernés, 25 étaient des garçons, 15 des filles. Leur moyenne d'âge est de 2,93 ans avec une médiane de 2,25 ans [0,58-10].

Les spécialités d'ibuprofène mises en cause sont : Advil[®] pour 36 notifications (soit 90% des cas), Nureflex[®] pour 4 notifications (soit 10%). Les doses usuelles n'ont pas été dépassées dans les cas où la posologie est documentée.

Dans 5 cas, l'ibuprofène a été associé à un autre anti-inflammatoire non stéroïdien. Il s'agissait de Surgam[®] (acide tiaprofénique) dans 1 cas, de Nifluril[®] (acide niflumique) dans 2 cas et d'aspirine dans les deux autres cas.

Par ailleurs, une antibiothérapie a été associée à l'administration d'ibuprofène chez 6 enfants. Les antibiotiques utilisés sont une pénicilline (amoxicilline), des macrolides (Josacine[®], Zeclar[®]) ou de l'acide fusidique (Fucidine[®]). L'antibiothérapie a été mise en place en même temps que l'administration d'ibuprofène dans 2 cas, quelques jours après dans les quatre autres cas. Dans deux de ces cas, un streptocoque β -hémolytique du groupe A a été

retrouvé. Or les antibiotiques prescrits en première intention furent : dans un cas la Fucidine[®] qui est inefficace contre les streptocoques et dans l'autre cas l'amoxicilline, théoriquement active mais pour laquelle il existe de nombreux germes résistants.

Les indications ayant conduit à l'administration d'ibuprofène ont pu être regroupées en quatre groupes :

- hyperthermie isolée dans le cadre d'une varicelle : 37 cas
- hyperthermie associée à une rhinorrhée : 1 cas
- hyperthermie associée à un placard inflammatoire : 1 cas
- hyperthermie dans le cadre d'une varicelle surinfectée : 1 cas

Les effets indésirables retrouvés chez ces 40 patients sont les suivants :

- cellulite : 19 cas
- fasciite nécrosante : 9 cas
- fasciite : 1 cas
- nécrose cutanée : 4 cas dont 2 cas associés à une cellulite
- phlegmon : 1 cas
- infection cutanée : 5 cas dont 2 cas d'impétiginisation et 2 cas d'infection à SBHA

Le délai de survenue moyen de l'effet indésirable est de 3,91 jours avec une médiane de 4 jours [1-12]. Le délai de survenue de l'effet est inconnu pour 6 des notifications.

Les résultats des prélèvements bactériologiques éventuellement effectués ne sont connus que dans 50% des cas. Les bactéries retrouvées, soit dans des hémocultures, soit dans des prélèvements cutanés, sont :

- un Streptocoque β -hémolytique du groupe A : 14 cas
- un Staphylocoque doré : 4 cas (dont 2 associés à un SBHA)
- un cocci gram + (sans précision) : 1 cas
- prélèvement stérile : 3 cas.

Les effets ayant justifiés la notification sont graves pour 39 des 40 cas et ont nécessité une hospitalisation de plusieurs jours. Le pronostic vital a été mis en jeu pour 6 patients dont l'un est effectivement décédé.

Le traitement antibiotique reçu par ces patients est connu pour 32 d'entre eux avec plus ou moins de précision. L'antibiothérapie comporte généralement deux à quatre antibiotiques différents. Elle évolue au cours du traitement en fonction des résultats bactériologiques et de l'état du patient. Bien que l'antibiothérapie soit différente pour chaque patient, certaines spécialités sont plus fréquemment employées que d'autres. (cf Figure 7)

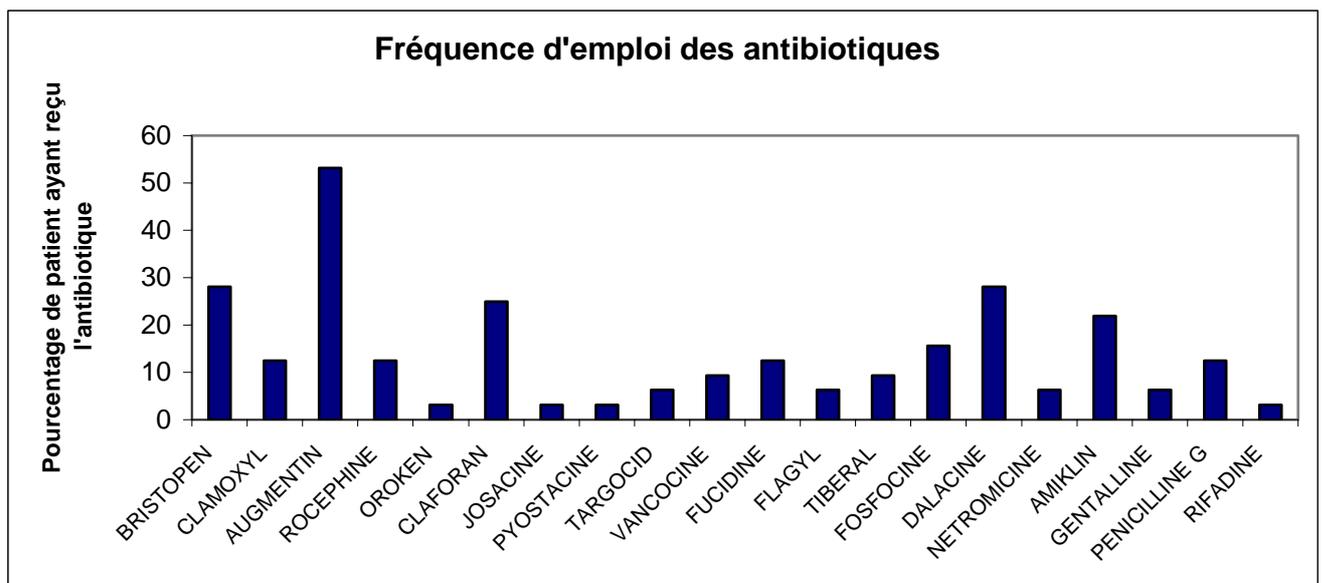


Figure 7: Fréquence d'emploi des antibiotiques pour les cas nationaux de varicelle

Les antibiotiques ayant été les plus utilisés sont :

- Augmentin[®] (amoxicilline + acide clavulanique), actif sur les streptocoques, très fréquemment employé en relais *per os* lors de la sortie de l'hôpital
- Claforan[®] (céfotaxime), actif sur les streptocoques
- Bristopen[®] (oxacilline), actif sur les staphylocoques
- Dalacine[®] (clindamycine), active sur les germes anaérobies et les staphylocoques
- Amiklin[®] (amikacine), utilisé généralement en association avec une β -lactamine

L'association synergique aminoside- β -lactamine est très souvent utilisée (10 patients, soit 31,25%).

Par ailleurs, 14 patients ont reçu un traitement antiviral (Zovirax[®] aciclovir), soit 43,75%.

L'évolution a été favorable pour 24 patients, 60% des cas, qui ont guéri sans séquelles. 8 enfants ont présenté une guérison avec séquelles, soit 20% des cas. La nature des séquelles n'a pas pu être déterminée d'après les renseignements disponibles. L'évolution est restée inconnue pour 7 cas, soit 17,5% des cas. Un patient est décédé.

L'enfant décédé avait 11 mois. Il présentait une varicelle typique depuis trois jours traitée par de l'ibuprofène. Le troisième jour est apparu un tableau de jambe gauche cyanosée et douloureuse sur une notion initiale de chute. L'évolution a été très rapide : dégradation de l'état général avec apparition de lésions purpuriques, tableau de choc toxico-infectieux avec CIVD (coagulation intravasculaire disséminée), purpura diffus et choc périphérique. L'enfant est décédé à la suite d'un choc réfractaire (vasoplégie et insuffisance myocardique), d'un œdème aigu du poumon et d'une acidose lactique. Le décès est survenu seulement 14 heures après l'admission aux urgences. Les médecins ont diagnostiqué une fasciite nécrosante à Streptocoque β -hémolytique du groupe A. L'administration d'ibuprofène a pu favoriser la survenue de l'infection. D'après la méthode de Bégaud et al., l'imputabilité intrinsèque de l'ibuprofène dans ce cas est douteuse.

L'imputabilité intrinsèque de l'ibuprofène a été jugée douteuse (I1) dans 28 cas, soit 70% des cas, et plausible dans 12 cas, soit 30% des cas.

c) Bilan des observations notifiées concernant des complications infectieuses d'origines diverses

L'analyse de la banque nationale de pharmacovigilance a permis de rassembler 10 cas de complications infectieuses d'origines diverses coïncidant avec l'administration d'ibuprofène chez des enfants. Ils sont décrits dans l'annexe n°5. La répartition des cas en fonction de l'année de survenue est la suivante :

- 3 cas en 2002
- 5 cas en 2003
- 2 cas en 2004

Parmi les 10 patients concernés, on dénombre 3 filles et 7 garçons. Leur moyenne d'âge est de 4,92 ans avec une médiane à 4 ans [0,33-13].

Les spécialités d'ibuprofène mises en cause sont : Advil[®] dans 8 cas, soit 80%, Nureflex[®] dans 1 cas, soit 10%, Nurofen[®] dans 1 cas, soit 10%. L'ibuprofène a été administré à dose usuelle.

Aucun des enfants n'a reçu d'antibiotique avant la déclaration de l'effet indésirable. L'ibuprofène est le seul anti-inflammatoire non-stéroïdien à avoir été administré à ces enfants.

Les symptômes ayant motivé l'administration d'ibuprofène sont :

- une fièvre : 6 cas
- une douleur faisant suite à un traumatisme : 1 cas
- une douleur dentaire : 1 cas
- une douleur provoquée par une plaie : 2 cas.

Les effets indésirables observés sont :

- cellulite : 6 cas dont 1 avec ulcération cutanée
- fasciite nécrosante : 1 cas
- septicémie : 3 cas.

Le délai moyen de survenue de l'effet est de 2,5 jours avec une médiane de 2 jours [1-7].

Les résultats des examens bactériologiques sont connus pour 4 des 10 cas. Trois patients étaient infectés par un Streptocoque β -hémolytique du groupe A, un par un Staphylocoque.

Tous les cas notifiés étaient graves et ont nécessité une hospitalisation. Le pronostic vital a été mis en jeu dans 4 cas. Un décès a été observé.

Le traitement hospitalier est connu pour 9 patients sur 10. Les antibiotiques utilisés pour traiter la complication infectieuse sont assez variés (Figure 8). Néanmoins, on remarque l'utilisation très fréquente des β -lactamines seul ou en association.

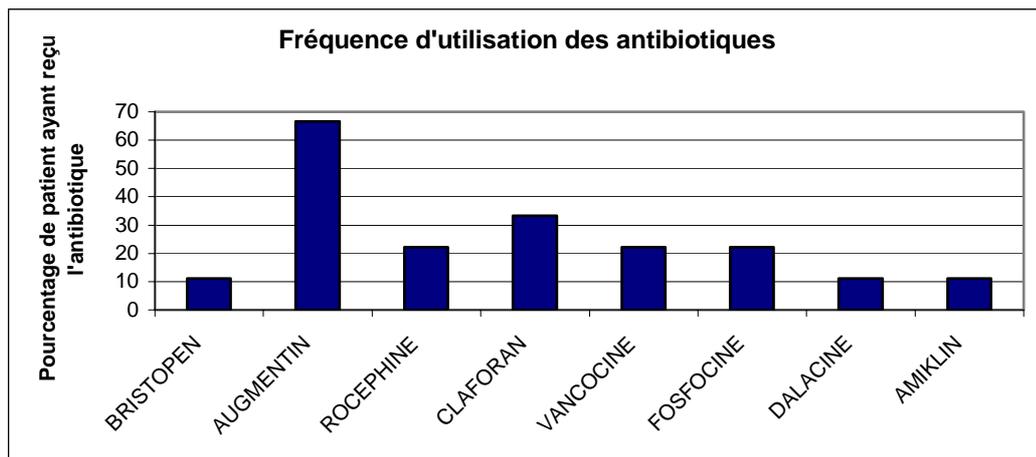


Figure 8: Fréquence d'utilisation des antibiotiques chez les cas nationaux de complications infectieuses d'origine diverse

L'évolution a été favorable pour 5 enfants, soit 50% des cas, conduisant à une guérison sans séquelle. 2 cas ont abouti à une guérison avec séquelle, soit 20% des cas. Un cas a abouti à un décès, soit 10% des cas. 2 sujets n'étaient pas encore rétablis lors de la notification des cas.

L'enfant décédé était un garçon de 7 ans ayant présenté une hyperthermie et un vomissement à 17h le 27 juillet 2002. Suite à une consultation aux urgences le 28/07 à 6h, un traitement par Advil® et Doliprane® en alternance toutes les 4 heures est prescrit. Une douleur au genou apparaît dans l'après-midi associée à une augmentation de volume du genou et à une boîterie. Elle est rapportée à une chute dans la nuit du 27 au 28/07. Le 29/07 à 6h, l'enfant présente une cyanose péri-buccale, des marbrures généralisées et des tâches ecchymotiques sur le genou et la jambe. Il est admis aux urgences en état de choc. L'enfant présente des zones de nécrose d'extension rapide en particulier au niveau du genou et des vésicules nécrotiques avec décollement de la peau. Il est réalisé en urgence un débridement de la plaie. L'état hémodynamique se dégrade. L'enfant décède à 18h30 à la suite d'une fibrillation ventriculaire avec asystolie. Le résultat des hémocultures a permis de confirmer le diagnostic de fasciite nécrosante du membre inférieur à Streptocoque β -hémolytique du groupe A. Le seul facteur de risque retrouvé est la prise d'ibuprofène pendant les 24 heures précédant le décès. L'imputabilité intrinsèque de l'ibuprofène dans ce cas est plausible (I2).

L'imputabilité intrinsèque de l'ibuprofène a été définie comme douteuse (I1) dans 5 cas, soit 50%, plausible (I2) dans 5 cas, soit 50%.

d) Bilan des observations notifiées concernant des complications survenues chez des adultes

6 notifications d'effets indésirables concomitants à l'administration d'ibuprofène chez des adultes ont pu être rassemblées à partir des données de la banque nationale de pharmacovigilance. Ils sont décrits dans l'annexe n°6. La répartition des cas en fonction de l'année de survenue est la suivante : - 4 cas en 2003

- 2 cas en 2004

Sur les 6 patients concernés, on dénombre 5 femmes et 1 homme. Leur moyenne d'âge est de 38,83 ans avec une médiane de 35,5 ans [21-66].

Les spécialités d'ibuprofène mises en cause sont : Advil[®] pour 5 notifications (soit 83,3% des cas), Ibuprofène RPG[®] pour 1 notification. Les doses usuelles n'ont pas été dépassées dans les cas où la posologie est documentée.

Dans 1 cas, l'ibuprofène a été associé à un anti-inflammatoire stéroïdien (Solupred[®] : prednisolone) et à un antibiotique (amoxicilline). L'antibiotique et l'anti-inflammatoire stéroïdien ont été prescrit en même temps que l'ibuprofène.

Les indications ayant conduit à l'administration d'ibuprofène sont au nombre de quatre :

- hyperthermie isolée: 1 cas
- hyperthermie avec toux : 3 cas
- douleur : 1 cas
- rhinopharyngite : 1 cas

Les effets indésirables retrouvés chez ces 6 patients sont les suivants :

- choc septique : 4 cas
- cellulite : 1 cas
- fasciite nécrosante : 1 cas

Le délai de survenue moyen de l'effet indésirable est de 2,67 jours avec une médiane de 2 jours [1-7].

Les résultats des prélèvements bactériologiques éventuellement effectués ne sont connus que dans 50% des cas. Les bactéries retrouvées, soit dans des hémocultures, soit dans des prélèvements cutanés, sont des Streptocoques dans les trois cas (Streptocoque β -hémolytique du groupe A dans 2 cas, streptocoque sans précision 1 cas).

Les effets ayant justifié la notification sont graves et ont nécessité une hospitalisation de plusieurs jours. Le pronostic vital a été mis en jeu pour 5 des 6 patients.

L'évolution a été favorable pour un seul patient qui présentait une cellulite et a guéri sans séquelles. Les cinq autres patients sont décédés suite à une fasciite nécrosante dans un cas et à un choc septique dans les autres cas.

1^{er} décès :

La patiente est une femme de 66 ans, vaccinée par Fluarix[®] au niveau de l'épaule gauche le 30/10/03. Un mois plus tard (1/11/03), au vu de son épaule douloureuse, il lui est prescrit de l'ibuprofène, du paracétamol et du Primpéran[®] à dose usuelle. Deux jours plus tard, elle est admise en réanimation. Elle présente alors des signes de choc et une cellulite du côté gauche de l'omoplate à la fesse. Malgré le traitement antibiotique (Tazocilline[®]-Amiklin[®] puis Tienam[®]-Amiklin[®]) et les incisions de décharge qui sont pratiquées, la patiente décède le 4/11/03 d'une défaillance multiviscérale. Elle a présenté une fasciite nécrosante.

2^{ème} décès :

Une femme de 45 ans consulte pour une toux fébrile depuis 48 heures. Il lui est prescrit du Doliprane[®] 1g, 4 fois par jour et de l'Advil[®] 200mg 3 fois par jour. La nuit suivante, il apparaît une dyspnée et une fièvre à 39.5°C. Elle est admise aux urgences. Les examens montrent un foyer radiologique de la base droite pulmonaire et un épanchement pleural. Une antibiothérapie associant Rocéphine[®] et Ciflox[®] est débutée. La patiente décède la nuit suivante d'un choc septique fulminant.

3^{ème} décès :

Une femme de 30 ans consulte pour une toux fébrile depuis 48 heures. Il lui est prescrit Advil[®] et paracétamol (doses non déterminées). Le lendemain, les symptômes sont aggravés. Le surlendemain, elle est hospitalisée pour une détresse respiratoire aiguë. Elle

présente une pneumopathie bilatérale diffuse à Streptocoque pyogène du groupe A. Son état se dégrade et elle décède six jours plus tard d'un choc septique.

4^{ème} décès :

Un homme de 38 ans consulte pour une toux fébrile persistant depuis 8 jours. Il lui est prescrit Advil[®] et Doliprane[®] (doses non déterminées). La nuit suivante, il appelle le SAMU pour une dyspnée. Aux urgences, il présente un état de choc hémodynamique. La radiographie pulmonaire révèle un foyer de condensation du lobe inférieur gauche. Son état se dégrade en quelques heures nécessitant une intubation. Il fait un premier arrêt cardiaque qui sera récupéré. Finalement, le patient décède après 24 heures d'hospitalisation en réanimation. Le prélèvement bronchique révèle un *Streptococcus pyogenes* du groupe A; les hémocultures sont négatives.

5^{ème} décès :

Cette patiente est une jeune femme de 21 ans qui porte des prothèses mammaires bilatérales placées en 2000. Le 25/04/03, suite au remplacement de sa prothèse mammaire gauche, elle est mise sous Solupred[®] et Mopral[®]. Le 28/04/03, elle présente un syndrome fébrile sans foyer infectieux cliniquement évident. Il lui est prescrit de l'ibuprofène, amoxicilline et Efferalgan[®] (posologies sans précision). Le 29/04/03, elle présente une diarrhée et des vomissements. Le 1/05/03, elle est hospitalisée pour un choc septique et un syndrome abdominal aigu. Son décès est du à l'évolution du choc septique avec défaillance multiviscérale.

L'imputabilité intrinsèque de l'ibuprofène a été jugée douteuse (I1) dans les 5 cas mortels, soit 83,3% des cas, et plausible dans 1 cas (cellulite avec guérison sans séquelles), soit 16,7% des cas.

V DISCUSSION

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non-stéroïdien commercialisé en France depuis 1987 dans des spécialités dénommées Advil[®] et Nureflex[®]. Les premières spécialités pédiatriques sont apparues sur le marché français en 1993. L'arrivée de cette nouvelle molécule a totalement modifié la prise en charge des douleurs et de la fièvre chez l'adulte comme chez l'enfant. En effet, l'ibuprofène a été présenté comme un nouvel antalgique-antipyrétique comportant une très grande sécurité d'emploi. Il paraît effectivement entraîner moins d'effets indésirables que l'aspirine, notamment au niveau du système gastrointestinal et de la fonction rénale[63]. De ce fait, il a progressivement remplacé l'aspirine qui est aujourd'hui très peu utilisée comme antalgique-antipyrétique. La découverte du syndrome de Reye touchant des enfants atteints de varicelle et traités par de l'aspirine a augmenté la méfiance des médecins vis à vis de cette molécule. L'aspirine n'est plus à l'heure actuelle employée que dans trois indications principales : la prévention du risque cardiovasculaire à faible dose, les rhumatismes inflammatoires et les migraines. Enfin, l'ibuprofène a bénéficié en France d'une exonération de liste à faible dose en 1992 ce qui permettait le renouvellement d'une prescription sans nouvelle ordonnance. Depuis 1995, les formes pédiatriques et les formes adultes à 200mg sont disponibles sans prescription. L'ibuprofène a donc progressivement remplacé l'aspirine.

Par ailleurs, de nombreux auteurs ont remarqué une augmentation de l'incidence des infections sévères à streptocoques β -hémolytiques du groupe A[59, 64-67]. Ces infections restent rares mais sont généralement graves. En France, si l'étude des cas pédiatriques ne montre pas d'augmentation évidente du nombre de cas, les cas chez les adultes sont devenus plus fréquents. L'incidence annuelle des infections invasives à streptocoque β -hémolytique du groupe A est de 1/100 000 chez les enfants de moins de 5 ans et de 0.6/100 000 avant 15 ans ; celle des dermohypodermites est inférieure à 1/100 000 habitants. Les publications anglo-saxonnes montrent une résurgence nette de ces infections[67]. Elle peut être liée à l'émergence d'une souche plus virulente de streptocoque β -hémolytique du groupe A.

L'augmentation de l'incidence de ces infections coïncide donc avec l'augmentation de l'utilisation d'ibuprofène comme antalgique-antipyrétique. Ceci a conduit à poser de nouveau la question de la responsabilité éventuelle de l'ibuprofène dans la survenue de surinfections sévères au cours d'une varicelle notamment. En effet, les anti-inflammatoires non-stéroïdiens

sont suspectés de favoriser des infections depuis de nombreuses années. En 1966 déjà, une publication faisait part de trois cas d'activation d'infections latentes liés à la prise d'indométhacine[48]. De plus, de nombreux progrès ont été faits ces dernières années sur la connaissance de la pharmacologie des anti-inflammatoires non-stéroïdiens. Nous savons maintenant que les AINS altèrent les défenses immunitaires. Ces découvertes rendent d'autant plus plausible les hypothèses selon lesquelles les anti-inflammatoires non-stéroïdiens pourraient favoriser le développement d'une infection voire déclencher une infection.

Bien que les cas d'infections graves soient rares, la fréquence de l'utilisation de l'ibuprofène notamment chez les enfants et en automédication donne une importance considérable à ces hypothèses.

Parmi les cas publiés, ceux rapportant des cas de complications infectieuses survenues lors d'une varicelle, notamment des fasciites nécrosantes, sont les plus fréquents. Pourtant d'autres cas totalement différents ont été décrits. Il s'agit d'infections faisant suite à des injections intramusculaires d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens ou encore de cellulites cervicales ou péri-orbitaires dont la porte d'entrée peut être une infection ORL.

Le relevé de cas au CHU de Nantes a concerné des complications infectieuses survenues dans un contexte de varicelle ou de pathologie ORL. Cette enquête rétrospective n'est pas exhaustive. En effet, de nombreux dossiers médicaux n'étaient pas suffisamment complets ou précis. Ainsi lorsque aucune mention de prise d'ibuprofène n'a été retrouvée dans le dossier d'un patient, il est impossible d'affirmer avec certitude que l'enfant concerné n'a pas reçu d'ibuprofène voire un autre anti-inflammatoire non-stéroïdien. Il n'est donc pas envisageable de comparer le nombre d'enfants ayant reçus de l'ibuprofène à celui des enfants qui n'en ont pas reçu en fonction des infections. Ce relevé permet d'étoffer la banque nationale de pharmacovigilance. En outre, il met en évidence certaines caractéristiques chez les enfants qui présentent une complication infectieuse et permet d'observer le mode de survenue de la complication.

1) Comparaison entre les cas étudiés et la littérature

L'analyse des résultats détaillés préalablement nous renseigne notamment sur l'âge moyen des enfants, leur sexe, le délai de survenue de la complication infectieuse après administration d'ibuprofène et les stratégies d'antibiothérapie utilisées.

Les moyennes d'âge des enfants, leur sexe, ainsi que le délai de survenue de la complication figurent dans le tableau VI.

	Cas ORL nantais	Cas varicelle nantais	Cas ORL banque	Cas varicelle banque	Cas divers banque
Moyenne d'âge en année	3.24	1.69	4.17	2.93	4.92
Pourcentage d'enfants mâles	56	40	56	62.5	70
Délai de survenue en jour	4.56	3.8	3.66	3.91	2.5

Tableau VI: Comparaison des cas étudiés

a) le patient

Les complications infectieuses faisant suite à une pathologie ORL surviennent chez des enfants âgés en moyenne de 3,7 ans. Ce jeune âge n'est pas surprenant puisque c'est à cet âge que les infections ORL sont les plus fréquentes. Par ailleurs, les cellulites périorbitaires touchent surtout des enfants de moins de cinq ans (33 mois en moyenne)[68]. Les mastoïdites concernent, elles, en majorité des enfants de moins de 2 ans[69].

Les complications infectieuses de varicelle touchent des enfants un peu plus jeunes : 2,31 ans en moyenne. Dans les trois principales études qui ont été menées sur les complications infectieuses de la varicelle et l'ibuprofène, la moyenne d'âge des enfants était supérieure. Dans l'étude de Peter Choo[57] et son équipe, la moyenne d'âge des cas était de 4,3 ans. Dans l'étude de Zerr et al.[58], elle était de 4,6 ans. Enfin, l'étude de Lesko et al.[59] rassemblait des enfants de 4,8 ans en moyenne. Ces résultats confirment néanmoins que le jeune âge est un facteur de risque de complication infectieuse lors d'une varicelle. En effet, d'après une étude rétrospective française, le facteur de risque essentiel d'une varicelle grave est un âge inférieur à cinq ans[70].

Les études de référence[57, 58] comportent des cas d'enfants étant plus fréquemment de sexe mâle. Dans cette enquête, c'est aussi globalement le cas, bien que le résultat ne soit pas significatif.

b) Le délai de survenue

Le délai de survenue moyen de la complication infectieuse est de 4,11 jours pour les pathologies ORL, de 3,86 jours pour les varicelles. Un délai de quelques jours paraît tout à fait plausible compte tenu de l'hypothèse retenue. En effet, bien que la demi-vie d'élimination de l'ibuprofène soit brève, le développement d'une infection serait la conséquence de son action sur l'immunité et de son effet anti-inflammatoire. Ce processus nécessite probablement plusieurs heures. Par la suite, il faut encore plusieurs heures voire quelques jours pour voir apparaître les premiers signes d'aggravation de l'infection de départ. Il est à noter que le délai de survenue moyen est significativement inférieur dans le groupe des adultes et celui des infections d'origine diverse : respectivement 2,67 et 2,5 ans. Ce résultat n'a pas d'explication apparente.

c) Identification du germe

Toutes les complications survenues chez ces patients sont potentiellement graves. Les résultats bactériologiques des prélèvements effectués ne sont pas toujours connus. Lorsqu'ils le sont, les germes impliqués sont rarement identifiés.

Chez les enfants atteints de varicelle, les germes retrouvés sont des streptocoques β -hémolytiques du groupe A et des staphylocoques dorés. Ces germes sont effectivement les plus fréquents dans les atteintes des tissus mous. Malheureusement, le diagnostic microbiologique est difficile à porter. Un diagnostic peut être établi dans 20 à 80% des cas par association de plusieurs méthodes. Les hémocultures sont positives dans 5% (érysipèle) à 20% (fasciites nécrosantes) des cas. L'écouvillonnage des lésions de la porte d'entrée permet l'identification du germe dans 30% des cas[71].

L'identification du germe causal chez les enfants atteints de pathologie ORL est aussi compliquée. Les bactéries responsables de ces infections sont en général les streptocoques, les pneumocoques, *Haemophilus influenzae Ib*, le staphylocoque doré. Les cellulites faciales sont généralement dues à *Streptococcus pneumoniae* ou *Haemophilus influenzae* de type b

(rarement depuis la vaccination en routine)[71]. Dans le cas des cellulites périorbitaires, les hémocultures et les prélèvements *in situ* réalisés sont positifs dans 40 à 60 % des cas[68]. Au cours d'une mastoïdite, le germe est isolé dans seulement 43% des cas. Les bactéries les plus souvent retrouvées sont *Streptococcus pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline, *Haemophilus influenzae* et parfois le streptocoque A et les anaérobies.

Le traitement antibiotique probabiliste est donc très important et doit être déterminé par rapport à la clinique. En effet, le traitement ne pourra être adapté que dans les cas particuliers où le germe est identifié.

d) Traitement antibiotique

Dans les cas à composante ORL présentés ici, l'antibiothérapie la plus fréquemment choisie est l'association d'une β -lactamine et de la fosfomycine ou d'un aminoside. Ces associations permettent d'obtenir un spectre bactérien qui couvre les quatre espèces de bactéries ciblées. En effet, les aminopénicillines et les céphalosporines sont actives sur les streptocoques et *Haemophilus influenzae Ib*. Leur activité sur les staphylocoques varie selon les molécules ; les résistances sont fréquentes. Les aminosides sont inactifs sur *Haemophilus* mais agissent en synergie avec les β -lactamines sur les streptocoques et les staphylocoques. Enfin, la fosfomycine est efficace contre *Haemophilus*, *Streptococcus pneumoniae* et *Staphylococcus aureus* (jusqu'à 40% des Staphylocoques méti-R). Elle est toutefois inactive sur les streptocoques du groupe A.

Lorsqu'il s'agit d'une surinfection de varicelle, les bactéries ciblées sont *Streptococcus pyogenes* et *Staphylococcus aureus*. L'antibiothérapie probabiliste est alors généralement constituée d'une pénicilline M (Bristopen[®] = oxacilline) ou de l'association amoxicilline-acide clavulanique (Augmentin[®]). La fosfomycine est parfois ajoutée pour renforcer l'activité antibactérienne contre les staphylocoques méti-R.

Il n'existe aucun consensus sur les modalités de prescription d'antibiotiques lors de ces infections chez l'adulte comme chez l'enfant. Chaque prescripteur agit en fonction de ses habitudes. Ces antibiotiques sont bactéricides et permettent de limiter la diffusion de l'infection. Ils sont inactifs sur les toxines streptococciques qui sont responsables de la gravité des infections[54].

2) Limites de la méthode de Bégaud et al. et des thésaurus

Les différentes informations fournies par l'étude de ces cas cliniques ne permettent toutefois pas de conclure sur la responsabilité de l'ibuprofène dans la survenue de complications infectieuses. La méthode de Bégaud et al., appliquée à tous ces cas, conduit en général à une imputabilité douteuse (I1) de l'ibuprofène. La plupart des cas nantais sont cotés I1. Leur score chronologique est généralement C1, leur score sémiologique S2 et leur score bibliographique B2. Ces scores ont été déterminés d'après les tableaux décisionnels présentés précédemment (cf Tableau III, IV et V).

De nombreux articles ont été publiés à propos de cas de complications infectieuses survenues au cours d'une varicelle[56, 72, 73]. Des études cas-témoin consacrées à ce sujet ont même été réalisées[57-59]. Un groupe de réflexion a depuis été formé par l'AFSSaPS afin de publier des recommandations, voire de modifier les RCP des spécialités concernées. Dans le domaine ORL, des cas de cellulites faciales associés à la prise d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens ont été décrits. De ce fait, les différents cas notifiés ont été cotés B2.

Le délai de survenue de l'effet indésirable par rapport à l'administration d'ibuprofène est en moyenne de 4 jours. Ce délai est tout à fait compatible avec le temps de développement d'une infection. Le temps nécessaire pour développer une infection étant inconnu, il est difficile de déclarer ce délai très suggestif. Par ailleurs, l'arrêt du médicament s'effectue généralement au moment de la prise en charge hospitalière du patient ou quelques jours avant. La régression de l'événement (terme employé dans le tableau décisionnel) correspond à la régression de l'infection. Toutes les infections étudiées étant potentiellement graves, un traitement antibiotique est mis en place dès l'hospitalisation, exceptés dans certains cas mortels d'évolution trop rapide. L'évolution de l'événement doit donc être jugée non concluante d'après la méthode de Bégaud et al.. En effet, la régression des symptômes est provoquée par un traitement. Une évolution est suggestive lorsque la régression de l'événement coïncide bien avec l'arrêt du traitement en cause. Lorsque l'événement est de favoriser le développement d'une infection, on ne peut pas attendre la régression de l'infection sans traitement à l'arrêt du médicament. La méthode d'imputabilité choisie est donc mal adaptée à ce type d'effet indésirable peu fréquents. D'après, le tableau décisionnel, un délai compatible associé à une évolution non concluante conduit à un score chronologique C1, c'est à dire chronologie douteuse. Le fait que cette méthode soit mal adaptée à l'effet

indésirable que nous étudions induit un manque de reproductibilité dans le codage des dossiers. En effet, chaque praticien pharmacovigilant interprète alors la table de décisions et choisit personnellement de coder en C1 ou C2. Le terme chronologie douteuse paraît mal adapté à ces cas. Compte tenu de la nature de l'effet indésirable, la chronologie devrait être considérée comme plausible.

Enfin, le dernier score attribué pour déterminer l'imputabilité intrinsèque d'un médicament est le score sémiologique. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens perturbent la réponse immunitaire. En effet, il diminue l'afflux des leucocytes vers le foyer infectieux, ainsi que leur dégranulation, entravent l'induction de la réponse immunitaire par leur action sur les cellules dendritiques myéloïdes et ont une action inhibitrice sur l'activation des lymphocytes T. Le développement d'une infection est donc un effet tout à fait cohérent avec le mécanisme d'action de l'ibuprofène. Par ailleurs, une autre explication non médicamenteuse de l'effet est tout à fait possible. Les complications infectieuses notifiées ici sont une évolution rare mais possible d'une pathologie sans traitement anti-inflammatoire. D'après la table de décision de la méthode de Bégaud et al., la sémiologie est donc plausible : S2.

Les scores chronologique et sémiologique C1 S2 conduisent à une imputabilité intrinsèque douteuse. Pourtant, si on se permet d'interpréter la table de décision chronologique et que l'on cote la chronologie C2, ce qui paraît plus vraisemblable, l'imputabilité intrinsèque devient plausible : I2.

De plus, les thésaurus de la méthode d'imputabilité utilisée en pharmacovigilance sont incomplets. Ainsi, les termes médicaux « mastoïdite », « ethmoïdite » ou encore « abcès pharyngé » sont absents. Le codage de ces effets est donc difficile. Ceci conduit à un choix de termes approximatifs pour tenter de décrire l'effet. Par exemple, le terme « abcès pharyngé » a été codé en utilisant les termes « abcès » et « torticolis ». Ces termes sont inappropriés et ne correspondent pas au diagnostic médical. Pourtant, ce sont les termes les plus proches de l'effet retrouvés dans le thésaurus des effets indésirables. Devant l'impossibilité de trouver les termes médicaux exacts, chacun doit choisir des termes approchants pour décrire l'effet étudié. Ce problème conduit à un nouveau manque de reproductibilité dans le codage d'un service de pharmacovigilance à l'autre, voire dans un même service lorsque les effets sont peu fréquents.

Le codage est très important puisqu'il conditionne l'utilisation ultérieure des informations contenues dans la banque nationale de pharmacovigilance. En effet, nous avons eu des difficultés à coder les effets retrouvés dans les cas relevés à Nantes. Le même problème s'est posé lors de l'interrogation de la banque nationale. Il a fallu sélectionner un

grand nombre de termes qui auraient pu être choisis pour coder des complications infectieuses. Le manque de reproductibilité dans le codage des informations ne permet pas d'exploiter les cas contenus dans la banque de manière optimale. La méthode de Bégaud et al. introduit donc un biais de codage.

Globalement, cette méthode n'est pas adaptée au type d'effet étudié ici : l'aggravation ou le déclenchement d'une infection. Elle ne permet de coder que les conséquences de l'effet qui peuvent être des pathologies infectieuses très diverses.

Il semble juste au vu de ce biais de considérer l'imputabilité de l'ibuprofène comme plausible et non douteuse. L'étude de ces cas n'a donc pas permis d'incriminer l'ibuprofène mais ne conduit pas non plus à réfuter la thèse selon laquelle il pourrait favoriser le développement d'une infection.

3) Revue des études récentes concernant l'ibuprofène et les infections

Aucune étude préalable n'a permis de conclure définitivement sur le rôle de l'ibuprofène dans les complications infectieuses. Certains auteurs soutiennent cette thèse mais leurs études manquent de puissance en terme de niveau de preuve compte-tenu de leur méthodologie. En effet, Peter Choo et son équipe[57] ont considéré l'exposition des enfants à l'ibuprofène au cours des 180 jours précédents leur complication infectieuse. Il est pourtant difficile d'imaginer que quelques prises d'ibuprofène pourraient entraîner une diminution des défenses immunitaires pendant les six mois suivants. La responsabilité d'une prise récente d'ibuprofène semble plus pertinente. En effet, la durée de vie des granulocytes étant courte, les effets des anti-inflammatoires non-stéroïdiens sur ces cellules notamment doivent être brefs. D'ailleurs, la corrélation retrouvée entre la prise d'ibuprofène et la survenue d'infection streptococcique des tissus mous est plus importante lorsque l'on considère uniquement les enfants ayant reçus de l'ibuprofène dans les trente jours précédents l'infection. Enfin, la nature rétrospective de cette étude limite sa puissance par rapport à une étude prospective.

Daniel Zerr et son équipe[58] ont réalisé une étude cas-témoin comprenant des enfants ayant développé une fasciite nécrosante (les cas) et des enfants atteints d'infections telles que cellulite, impétigo sévère ou complication infectieuse locale de la varicelle (les témoins) afin

de comparer la fréquence d'utilisation de l'ibuprofène dans les deux groupes. D'après leurs travaux, la prise d'ibuprofène est effectivement associée à la survenue d'une fasciite nécrosante et même à des fasciites nécrosantes compliquées d'une insuffisance rénale ou d'un syndrome de choc toxique streptococcique. Cette étude cas-témoin est comme la précédente rétrospective et comporte un biais de mémorisation important puisque les familles des patients ont été interrogées par un questionnaire dans le mois suivant l'hospitalisation, voire deux mois à un an après pour certaines. Le nombre de patients est faible : 19. Par ailleurs, les prescriptions d'ibuprofène ont eu lieu après le début des signes de surinfection cutanée dans la plupart des cas. L'ibuprofène peut donc avoir aggravé l'infection préexistante ou bien son administration peut être la conséquence de la gravité de l'infection. Cette étude n'est pas définitivement concluante. Elle constitue néanmoins un argument clinique supplémentaire pour proposer une mise en garde spécifique sur la prescription d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens dans les populations à risque de survenue de complications infectieuses, notamment à streptocoques, en présence de lésions cutanées.

Enfin, la dernière étude est celle de Samuel Lesko et son équipe[59]. Elle est multicentrique et rétrospective puisque les différentes informations ont été recueillies par interrogation des parents après que le diagnostic a été posé. Ils ont procédé à une analyse multivariée en tenant compte des facteurs de risque que sont le fait de ne pas être blanc, les foyers à faible revenus, l'exposition à la varicelle à la maison et le fait d'avoir une fièvre élevée de longue durée. Ces auteurs ne soutiennent pas la thèse de la responsabilité de l'ibuprofène. Pourtant, bien qu'ils ne retrouvent pas d'association entre la prise d'ibuprofène et les infections nécrosantes des tissus mous, il apparaît une association entre l'administration d'ibuprofène et les infections invasives à streptocoque β -hémolytique du groupe A. De plus, en analysant des sous-groupes de population, une association entre la prise d'ibuprofène et la survenue d'infections non nécrosantes est mise en évidence. Cette association est d'autant plus importante que la prise d'ibuprofène est associée à l'administration de paracétamol. Aucune relation dose-effet n'a pu être mise en évidence. Lesko considère que ces associations apparaissent car le biais lié à la sévérité de la varicelle elle-même n'aurait pas été totalement éliminé. Pourtant, il concède que ces résultats ne sont pas clairs. Le doute reste donc présent.

A l'heure actuelle, aucune étude n'a pu démontrer avec certitude ou réfuter la thèse selon laquelle les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, dont l'ibuprofène, pourraient être impliqués dans la survenue d'infections.

4) Hypothèses physiopathologiques

Trois hypothèses ont été avancées :

- les AINS augmenteraient le risque de complication systémique lors d'infections invasives, soit directement par l'action pharmacologique immunosuppressive des AINS, soit indirectement en masquant les symptômes de l'infection
- les AINS augmenteraient le risque de dissémination ou d'invasion d'une infection
- les AINS augmenteraient le risque de développer une infection chez des patients non infectés.

Ces hypothèses sont très difficiles à démontrer. En effet, l'ibuprofène est une molécule disponible sans ordonnance. Ce médicament est présent dans de nombreux foyers où résident des enfants. Avec les spécialités contenant du paracétamol, c'est l'un des premiers médicaments que les parents administrent à leurs enfants avant même de consulter un médecin. De plus, le nombre de prise des antalgiques-antipyrétiques est adapté en fonction des symptômes. Du fait de cette grande utilisation de l'ibuprofène en automédication, il est difficile *a posteriori* de déterminer les doses exactes reçues par un enfant ainsi que le début d'une éventuelle complication infectieuse par rapport aux prises d'ibuprofène. Pourtant, en théorie, si un effet déclenchant d'une infection est difficile à expliquer, un effet aggravant d'une infection est tout à fait plausible. En effet, l'ibuprofène diminuant les défenses immunitaires, il limite la capacité de l'organisme à lutter contre une infection généralement bien contrôlée. Par son effet anti-inflammatoire, il abaisse les capacités de l'organisme à circonscrire l'infection. Ceci permet le développement de l'infection.

La deuxième hypothèse, très vraisemblable, est que l'ibuprofène peut masquer les premiers symptômes d'une complication infectieuse. Effectivement, il fait baisser la fièvre, diminue la douleur et les signes inflammatoires. Or ce sont ces symptômes (douleur et forte fièvre) qui inquiètent le plus les parents et les conduisent à consulter un médecin. L'ibuprofène soulage l'enfant et donc diminue ses plaintes. Le retard à une consultation médicale entraîne un retard au diagnostic. Notons que si les symptômes masqués n'alertent pas les parents, ils rendent le diagnostic plus difficile à poser pour le médecin même sans retard à la consultation. Cette hypothèse n'est pas incompatible avec la précédente, bien au contraire.

Par ailleurs, l'ibuprofène exerce une action anti-inflammatoire. Or l'inflammation est l'un des premiers mécanismes de défense de l'organisme. La réponse inflammatoire constitue

la composante non spécifique des réactions de défense de l'organisme, par opposition à la réponse immunitaire. Elle est aussi un signal d'alerte pour les centres de surveillance. Elle est quasi immédiate et suffit parfois à éliminer l'agent causal de la maladie. Elle permet en tout cas de le maîtriser pendant les quelques jours nécessaires à la mise en place des défenses immunitaires spécifiques. Par la suite, la réponse immunitaire utilise des composants cellulaires ou moléculaires de la réaction inflammatoire pour éliminer l'antigène. Pourtant, si la réaction inflammatoire est bénéfique à l'organisme agressé, ses conséquences peuvent aussi être néfastes notamment par la possibilité de choc septique dans les premières heures d'un épisode aigu. L'inflammation vise à isoler la réaction à un corps étranger puis à éliminer celui-ci. Une réaction inflammatoire mesurée permet de circonscrire l'infection. L'action anti-inflammatoire de l'ibuprofène peut donc favoriser la diffusion d'une infection. Cette propriété des anti-inflammatoires non-stéroïdiens est reconnue. En effet, une mention est présente au Vidal dans le RCP du Nifluril® : « Les risques encourus, en particulier l'extension d'un processus septique concomitant, sont ceux des AINS. Ils doivent être évalués par rapport au bénéfice antalgique attendu. »

C'est différents arguments doivent conduire à appliquer le principe de précaution. En effet, lorsque le doute est posé sur un médicament, il est plus difficile de prouver son innocuité que sa dangerosité. De nombreux pédiatres pensent que l'ibuprofène ne doit plus être utilisé au cours de la varicelle, voire pour certains au cours d'une fièvre d'origine inconnue[74]. Ceci amène une réflexion plus générale sur la prise en charge de la fièvre.

5) Prise en charge de la fièvre chez l'enfant

La fièvre est un mécanisme physiologique mis en place par l'organisme lorsqu'il est agressé par un agent infectieux. La présence de pyrogènes exogènes, comme des bactéries ou des virus, provoque l'activation des leucocytes. Ces cellules activées produisent des cytokines pyrogènes (IL-1, TNF- α , IFN- γ , IL-6) qui vont activer la cyclooxygénase 2 des cellules de l'épithélium vasculaire hypothalamique. La cascade de l'acide arachidonique est alors activée entraînant la production de PGE2. Celle-ci agit sur les neurones thermorégulateurs situés dans l'aire préoptique de l'hypothalamus antérieur et augmente la température hypothalamique. Il

s'ensuit des mécanismes thermogéniques périphériques qui conduisent à l'augmentation de la température corporelle. La fièvre est un processus de défense qui stimule la réponse inflammatoire et le système immunitaire afin de lutter plus efficacement contre une infection. Elle augmente la production des polynucléaires neutrophiles et la prolifération des cellules T. Elle peut par ailleurs retarder la croissance et la reproduction des bactéries et des virus[75].

La fièvre est définie par une élévation de la température centrale au-dessus de 38°C, en l'absence d'activité physique intense, chez un enfant normalement couvert, dans une température ambiante tempérée. Ce n'est qu'à partir de 38,5°C qu'il est éventuellement utile d'entreprendre un traitement.

De nombreux médecins pensent que la fièvre est nocive et doit être régulée, notamment chez les enfants qui ont entre trois mois et cinq ans. En effet, certains enfants présentent des crises convulsives au cours d'un épisode fébrile. Ces crises concernent 2 à 5% des enfants aux Etats Unis et en Europe de l'Ouest. Les convulsions apparaissent généralement lors d'une fièvre inférieure ou égale à 39°C. De plus, les enfants concernés ont souvent toléré une fièvre supérieure sans convulser lors d'épisodes précédents. Enfin, aucune étude n'a vérifié l'action préventive des antipyrétiques à ce sujet. Le paracétamol a été étudié et ne semble pas diminuer la fréquence des crises convulsives lors d'une fièvre[76]. Il ne paraît donc pas indispensable de traiter la fièvre lorsque celle-ci est modérée et bien tolérée.

Il existe depuis de nombreuses années une « phobie de la fièvre »[75]. Ce symptôme est l'un des premiers motifs de consultation médicale chez l'enfant. Il est d'ailleurs pris très au sérieux par les médecins qui recommandent souvent aux parents de consulter à nouveau si la fièvre persiste ou si elle dépasse un certain seuil. Pourtant, les parents sont souvent mal informés sur la manière d'évaluer et de traiter la fièvre. En effet, il s'agit d'un symptôme banal, considéré à tort comme bien connu de tous. Ainsi, une étude de May et Bauncher[77] a montré que 10% des médecins n'expliquent jamais la définition d'une fièvre élevée, 25% ne parlent pas des dangers de la fièvre et 15% d'entre eux n'expliquent pas les raisons de la fièvre. De nombreuses idées fausses circulent à ce sujet. Un certain nombre de parents pensent que la fièvre peut entraîner des dommages cérébraux et que si elle n'est pas contrôlée, la température peut augmenter jusqu'à être létale. En fait, la réponse fébrile est un processus homéostatique. L'organisme d'un enfant neurologiquement normal contrôle la température qui n'augmentera pas au-delà d'un certain seuil sauf en cas de déshydratation. L'inquiétude des parents vis à vis de leur enfant fébrile entraîne des comportements excessifs. Ainsi, dans

l'étude de M Crocetti[75], la moitié des parents interrogés affirmaient vérifier la température de leur enfant au moins une fois toutes les heures. 85% d'entre eux disaient réveiller leur enfant pour leur administrer un antipyrétique. Les parents inquiets utilisent les antipyrétiques de manière abusive, parfois dangereuse. Par rapport à une étude menée vingt ans auparavant, un nombre plus important de personnes administrent aujourd'hui des antipyrétiques pour une température normale (inférieure à 37.8°C). Ils sont aussi plus nombreux à ne pas respecter les intervalles de temps recommandés entre deux doses ce qui entraîne un risque de toxicité. De plus, presque un quart des sujets interrogés alterne paracétamol et ibuprofène pour traiter la fièvre. 50% des pédiatres conseilleraient cette alternance. Pourtant, la sécurité de cette association n'est pas établie. Certains auteurs considèrent que l'association de ces deux antipyrétiques potentialise le risque de toxicité rénale chez des enfants modérément déshydratés[78, 79]. Enfin, l'efficacité de l'association paracétamol-ibuprofène n'est pas supérieure à celle de l'ibuprofène ou du paracétamol utilisé seul.

Aujourd'hui, l'objectif de la prise en charge de l'enfant fébrile est plus centré sur l'amélioration de son confort que sur une recherche systématique de l'apyrexie. Il faut rappeler que la fièvre n'est qu'un symptôme, qu'elle n'entraîne que très rarement des complications et qu'il n'existe pas de traitement préventif des convulsions. Les traitements antipyrétiques peuvent être de deux ordres : l'administration de médicaments comme le paracétamol, l'ibuprofène, l'aspirine et les méthodes physiques. Ces dernières permettent de reproduire les échanges naturels de l'organisme avec le milieu extérieur pour assurer sa régulation thermique. Trois mesures simples en association au traitement médicamenteux peuvent être conseillées :

- proposer à boire fréquemment, en préférant une boisson bien acceptée par l'enfant à une boisson très fraîche, qui n'entraînera au mieux qu'une baisse limitée de la température,
- ne pas trop couvrir l'enfant,
- aérer la pièce.

Les médicaments antipyrétiques permettent de réguler la température centrale. Quatre médicaments peuvent être utilisés en première intention :

- le paracétamol qui représentait en 2003 près des deux tiers des prescriptions d'antipyrétiques;

- l'ibuprofène et le kétoprofène, anti-inflammatoires non-stéroïdiens dérivés arylcarboxyliques ; l'utilisation d'ibuprofène a largement progressé jusqu'à représenter aujourd'hui 25% des prescriptions;
- l'aspirine, dont l'emploi a été restreint du fait de ses effets indésirables, notamment du syndrome de Reye ; il correspond à environ 5% des prescriptions.

Le paracétamol, l'ibuprofène et l'aspirine, lorsqu'ils sont utilisés à la posologie recommandée dans leur AMM, présente une activité similaire. Leurs profils d'effets indésirables sont par contre très différents, ce qui est un critère de choix important.

La lutte contre la fièvre est justifiée en théorie lorsqu'elle est persistante, supérieure à 38,5°C et mal tolérée par l'enfant. L'utilisation des antipyrétiques est pourtant devenue systématique pour traiter ce symptôme. L'association paracétamol-ibuprofène est très répandue. Or le bénéfice-risque constitué par la régression des symptômes et l'amélioration du confort du patient par rapport aux effets secondaires des antipyrétiques n'a jamais été évalué. Il paraît donc important d'améliorer l'information donnée aux parents sur les traitements antipyrétiques, notamment en rappelant que ces médicaments ne sont pas dénués d'effets indésirables. Le paracétamol doit être préféré à l'ibuprofène en première intention surtout lors d'une utilisation en automédication sans consultation médicale. Bien qu'aucune étude n'ait pu le prouver jusqu'à présent, l'ibuprofène semble favoriser les complications infectieuses. En effet, bien que cette molécule semble légèrement plus efficace que le paracétamol[2, 80], ses effets secondaires sont plus fréquents.

6) Décision prise par l'AFSSaPS à propos de l'utilisation d'ibuprofène dans le cadre d'une varicelle

L'AFSSaPS a officiellement recommandé de ne pas utiliser les anti-inflammatoires non-stéroïdiens pour traiter la fièvre et la douleur chez l'enfant atteint de varicelle par un communiqué de presse du 15 juillet 2004 (cf Annexe n°7). Une lettre d'information a été adressée aux professionnels de santé concernés (médecins généralistes, pédiatres, réanimateurs pédiatriques et pharmaciens). L'aspirine étant contre-indiquée au cours de cette virose, le paracétamol est le seul antipyrétique-antalgique utilisable. Afin de traiter au plus tôt

d'éventuelles complications infectieuses potentiellement graves, la persistance d'une fièvre élevée ou une reprise fébrile après quatre jours d'évolution d'une varicelle doit entraîner une consultation médicale. Si la fièvre est associée à une impotence d'un membre, un mauvais état général, un œdème inflammatoire et douloureux ou une éruption scarlatiniforme, l'enfant doit être hospitalisé en urgence. Les facteurs de risque de varicelle grave sont l'âge du patient, inférieur à 5 ans, et le contact intrafamilial.

Par ailleurs, les traitements topiques qui entrent depuis de nombreuses années dans le traitement de la varicelle ont aussi été mis en cause récemment dans la surinfection de lésions varicelleuses. Le plus couramment prescrit est le Nisapulvol[®] (parahydroxybenzoate de benzyle) qui a été introduit en 1944 comme antiseptique, antiprurigineux et antifongique. Ses indications avaient déjà été réduites en 1997 au traitement symptomatique du prurit. Il était contre-indiqué lors de dermatoses infectées ou irritées et de lésions suintantes. Pourtant, il était encore prescrit à 77% lors de varicelles non compliquées. Il a été rapporté cliniquement que les surinfections cutanées sont favorisées par l'application locale de ce talc. De plus, aucun essai clinique n'apporte la preuve du bénéfice comme antiprurigineux de ce produit. Le Nisapulvol[®] a donc été contre-indiqué en 2004 dans la varicelle. Plus largement, les recommandations de l'AFSSaPS au sujet des traitements locaux de la varicelle sont les suivantes :

« Des douches et des bains quotidiens ou biquotidiens à l'eau tiède avec un pain, savon ou lavant dermatologique, ne contenant pas d'antiseptique, sont recommandés pour assurer les soins locaux. La chlorhexidine en solution aqueuse est utile pour prévenir la surinfection. Aucun autre produit (talc, crème, pommade, gel) ne doit être appliqué sur la peau. Il ne faut pas utiliser de topiques antibiotiques, antiviraux, antiprurigineux et anesthésiques. Des ongles propres et coupés court réduisent le risque de surinfection bactérienne. En cas de surinfection cutanée, une antibiothérapie à la fois antistaphylococcique et antistreptococcique doit être prescrite par voie orale. »

Aux Etats Unis depuis 1995 et au Canada depuis 1999, la vaccination contre la varicelle est recommandée. Cette décision a été prise afin de prévenir les cas de varicelles graves et de diminuer le coût global de la varicelle. L'incidence de la maladie a effectivement diminué de 70% à 90% aux Etats Unis. Pourtant, l'incidence des hospitalisations pour varicelle grave n'a pas significativement diminuée. La stratégie vaccinale ne semble donc pas être efficace dans la lutte contre les complications graves de la varicelle[81]. En 2004, deux spécialités de vaccin contre la varicelle sont disponibles en France : Varivax[®] et Varilrix[®]. Le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France ne recommande pas la vaccination

généralisée contre la varicelle des enfants à partir de l'âge de 12 mois. Il recommande toutefois la vaccination pour les personnes de sérologie négative appartenant à l'une des populations suivantes :

- les adultes immunocompétents dans les trois jours suivant l'exposition à un patient avec éruption ;
- les étudiants en première année d'études médicales et paramédicales ;
- les professionnels de santé ;
- les professionnels en contact avec la petite enfance ;
- les personnes en contact étroit avec des personnes immunodéprimées ;
- les enfants candidats receveurs dans les six mois précédant une greffe d'organe solide.

7) Ibuprofène et complications infectieuses en ORL

Dans le domaine ORL, le rôle des anti-inflammatoires non-stéroïdiens dans la survenue de complications infectieuses n'a jamais fait l'objet d'une étude cas-témoin. Cependant, de nombreux cas ont été décrits dans la littérature[42-47]. La plupart était des cas de cellulites de la face et du cou ou des fasciites nécrosantes. Pourtant, le problème posé est le même que celui plus largement étudié lors des complications varicelleuses. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens paraissent affaiblir les défenses immunitaires et la réaction inflammatoire. De ce fait, ils exposent à un risque de diffusion de l'infection. De plus, ils peuvent masquer les symptômes, notamment la douleur, et retarder le diagnostic. C'est pourquoi nous avons ajouté ici aux cas de cellulites, des cas de mastoïdites, d'ethmoïdites et d'abcès pharyngés. Ainsi, lors d'une otite moyenne aiguë par exemple, l'infection de la muqueuse de l'oreille moyenne peut diffuser au travers de la corticale sous le périoste de la région mastoïdienne et former un abcès sous-périosté. Il s'agit d'une mastoïdite. La diffusion de l'infection peut aussi conduire à un abcès péri-pharyngé qui est une infection potentiellement grave. L'incidence de ces infections est faible. Une étude récente indique que l'incidence de la mastoïdite en France est de 1,2 cas par an pour 100 000 enfants de moins de 15 ans[82]. Elle concerne 1 otite moyenne aiguë sur 10 000[83]. L'incidence des mastoïdites aiguës extériorisées n'a pas varié en France entre 1993 et 2000[84]. Aucune augmentation n'a

été observée non plus aux Etats Unis entre 1993 et 1998. Ceci ne peut exclure un rôle favorisant de l'ibuprofène dans ces infections. Des études cas-témoins seraient nécessaires pour éclaircir la situation dans le domaine ORL. L'action anti-inflammatoire de l'ibuprofène n'est pas utile au traitement des pathologies ORL d'après la référence médicale opposable parue au J.O. du 14 novembre 1998. En vertu du principe de précaution, il serait donc prudent de préférer le paracétamol à l'ibuprofène, tant qu'aucun traitement antibiotique n'a été instauré.

Le rapport bénéfice-risque doit être évalué avant chaque prescription d'ibuprofène. Ce principe actif doit être déconseillé en automédication, en particulier en cas de fièvre d'origine inconnue. L'antalgique-antypyrétique de première intention est le paracétamol. Par ailleurs, les patients doivent être mieux informés, notamment sur le fait qu'une fièvre inférieure à 38,5°C bien tolérée peut ne pas être traitée.

VI CONCLUSION

Comme tous les médicaments, l'ibuprofène possède de nombreuses propriétés pharmacologiques. Il en découle des propriétés thérapeutiques mais aussi des effets indésirables. Pour chaque médicament et en fonction de chaque patient, le rapport bénéfique/risque doit être évalué avant administration.

L'ibuprofène apporte certains bénéfices. Ainsi, son efficacité comme antipyrétique a été démontrée. Plusieurs études ont montré que l'administration d'ibuprofène était significativement plus efficace sur une fièvre aiguë que l'administration de paracétamol[2, 80]. Mais ces études ont comparé des doses de 7 à 10 mg/kg d'ibuprofène à des doses de 10 mg/kg de paracétamol. Or dans la pratique courante, le paracétamol sous forme de sirop est utilisé à une dose de 15 mg/kg/prise tandis que l'ibuprofène, sous forme sirop, est effectivement administré à une dose de 7.5 mg/kg/prise. A ces doses, l'activité antipyrétique du paracétamol est égale à celle de l'ibuprofène[79].

L'activité antalgique de l'ibuprofène est similaire voire supérieure à celle du paracétamol selon le type de douleur. L'ibuprofène semble par exemple plus efficace que le paracétamol sur les migraines de l'enfant[2].

Si sa composante anti-inflammatoire peut être utile dans certaines pathologies à composante inflammatoire importante, ce n'est pas le cas dans les pathologies ORL classiques (otites, rhinopharyngite...) comme le précise la RMO du 14 novembre 1998, ni dans la varicelle.

Chez les enfants fébriles, l'ibuprofène paraît procurer un meilleur confort que le paracétamol[80]. Cet apport étant léger, l'ibuprofène ne présente pas d'intérêt majeur par rapport au paracétamol dans le traitement de la varicelle et des pathologies ORL courantes chez l'enfant.

Par ailleurs, les risques d'un traitement par ibuprofène doivent être évalués par rapport à ceux du paracétamol. Bien que ses effets secondaires soient moins importants que ceux de l'aspirine, l'ibuprofène entraîne tout de même des effets indésirables du même type que les autres anti-inflammatoires non-stéroïdiens. Les effets les plus fréquents sont des troubles digestifs, l'ibuprofène présente notamment une certaine toxicité gastrique. Des cas

d'insuffisance rénale ont été décrits sous ibuprofène. La survenue d'effets secondaires est peu fréquente lors de l'administration d'ibuprofène mais leur nombre reste toutefois supérieur à celui rencontré avec le paracétamol. Le risque majeur de l'ibuprofène, qui le différencie du paracétamol, est son action immunodépressive. Il expose donc les enfants à un risque de complications infectieuses notamment lors des infections cutanées, mais potentiellement lors de toute infection bénigne. Bien que cette hypothèse ne soit pas scientifiquement prouvée, plusieurs études abondent dans ce sens[57, 58].

Finalement, les risques potentiellement présentés par l'ibuprofène justifient l'utilisation en première intention du paracétamol au cours d'une varicelle. Dans les autres indications, le prescripteur choisira l'un des deux antipyrétiques, voire l'aspirine, en fonction de leurs contre-indications, de leurs précautions d'emploi et de leurs effets indésirables.

Les études effectuées n'ayant pas pu établir de conclusions formelles, de nouvelles recherches sont nécessaires. Les études déjà publiées manquent de puissance par leur caractère rétrospectif et le petit nombre de cas étudiés. Une étude cas-témoin prospective sur un grand nombre de cas permettrait peut-être d'éclaircir la situation. L'incidence de ces complications étant faible, une telle étude devrait intégrer un très grand nombre de patients et être multicentrique. De plus, une étude prospective exposerait un groupe d'enfants à un risque potentiel, ce qui n'est pas envisageable. Enfin, dans l'hypothèse d'une étude rétrospective, la fréquence de l'automédication avant la première consultation médicale rend difficile le suivi de la thérapeutique antipyrétique.

En attendant qu'une étude étaye les connaissances sur ce sujet, le principe de précaution doit être appliqué. La fièvre ne représente en général pas de danger pour l'enfant. Lorsqu'elle est persistante, supérieure à 38,5°C et dans un contexte aigu, un traitement symptomatique peut être instauré. Un seul médicament antipyrétique devrait être prescrit. Le paracétamol devrait être utilisé en première intention pour traiter une fièvre d'origine varicelleuse ou d'origine inconnue. Les doses d'antipyrétiques doivent être administrées à dose efficace, régulièrement, et non à la demande, pour éviter les variations de température. Les professionnels de santé doivent travailler à améliorer les connaissances des parents à propos de la fièvre et de son traitement. Il est notamment intéressant d'expliquer la diversité des spécialités antipyrétiques contenant le même principe actif, afin d'éviter les surdosages liés à la méconnaissance des produits. Les principaux conseils à donner à l'entourage sont :

éviter de trop couvrir l'enfant, faire boire l'enfant le plus souvent possible, aérer la pièce. Une fièvre mal tolérée après 24 heures d'un traitement antipyrétique bien conduit nécessite une réévaluation médicale pour juger du bien-fondé de l'association d'un deuxième antipyrétique. Enfin, l'administration d'ibuprofène ne devrait être décidée qu'après l'évaluation du rapport bénéfice-risque par un médecin.

BIBLIOGRAPHIE

1. Jack, D.B., *One hundred years of aspirin*. Lancet, 1997. 350: p. 437-439.
2. Autret-Leca, E., *A general overview of the use of ibuprofen in paediatrics*. The International Journal of Clinical Practice, 2003. suppl 135: p. 9-12.
3. Kaufman, D.W., J.P. Kelly, and J.E. Sheehan, *Non-steroidal anti-inflammatory drug use in relation to major upper gastro-intestinal bleeding*. Clin Pharmacol Ther, 1993. 53: p. 485-494.
4. Garcia-Rodriguez, L.A. and H. Jick, *Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual nonsteroidal antiinflammatory drugs*. Lancet, 1994. 343: p. 769-772.
5. Lesko, S.M. and A.A. Mitchell, *Renal function after short-term ibuprofen use in infants and children*. Pediatrics, 1997. 100(6): p. 954-957.
6. Lesko, S.M. and A.A. Mitchell, *The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old*. Pediatrics, 1999. 104(4): p. e39.
7. Prior, M.J., E.B. Nelson, and A.R. Temple, *Pediatric ibuprofen use increases while incidence of Reye's syndrome continues to decline*. Clinical Pediatrics, 2000. 39: p. 245-247.
8. Rossi Paccani, S., M. Boncristiano, and C.T. Baldari, *Molecular mechanisms underlying suppression of lymphocyte responses by nonsteroidal antiinflammatory drugs*. Cellular and Molecular Life Sciences, 2003. 60: p. 1071-1083.
9. Chauvelot-Moachon, H. Brouilhet, and J.P. Giroud, 1988, *Anti-inflammatoires non stéroïdiens*. 709-742. in Pharmacologie clinique, base de la thérapeutique, Giroud et al., 2ème édition
10. Dubois, R., et al., *Cyclooxygenase in biology and disease*. The FASEB journal, 1998. 12: p. 1063-1073.

11. Vergne, P., et al., *Anti-inflammatoires non stéroïdiens et cyclooxygénases*. *Thérapie*, 1995. 51: p. 639-646.
12. Ricote, M., et al., *The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation*. *Nature*, 1998. 391: p. 79-82.
13. Wang, P., et al., *Inhibition of the transcription factors AP-1 and NF-kappaB in CD4 T cells by peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands*. *International Immunopharmacology*, 2001. 1(4): p. 803-812.
14. Tegeder, I., J. Pfeilschifter, and G. Geisslinger, *Cyclooxygenase-independent actions of cyclooxygenase inhibitors*. *The FASEB journal*, 2001. 15: p. 2057-2072.
15. Jones, D.C., X. Ding, and R.A. Daynes, *Nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor alpha is expressed in resting murine lymphocytes*. *The journal of biological chemistry*, 2002. 277(9): p. 6838-6845.
16. Clark, R.B., *The role of PPARs in inflammation and immunity*. *Journal of leukocyte biology*, 2002. 71(3): p. 388-400.
17. Chinetti, G., et al., *Activation of proliferator-activated receptors alpha and gamma induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages*. *J Biol Chem*, 1998. 273(40): p. 25573-25580.
18. Lehmann, J.M., et al., *Peroxisome proliferator-activated receptors α and γ are activated by indomethacin and other NSAID*. *J Biol Chem*, 1997. 272: p. 3406-10.
19. Jaradat, M.S., et al., *Activation of peroxisome proliferator-activated receptor isoforms and inhibition of prostaglandin H2 synthetases by ibuprofen, naproxen and indomethacin*. *Biochemical Pharmacology*, 2001. 62: p. 1587-1595.
20. Rescigno, M., et al., *Dendritic cell survival and maturation are regulated by different signaling pathways*. *J. Exp. Med.*, 1998. 188(11): p. 2175-2180.
21. Stuhlmeier, K.M., H. Li, and J.J. Kao, *Ibuprofen: New explanation for an old phenomenon*. *Biochemical Pharmacology*, 1999. 57(3): p. 313-320.

22. Housby, J.N., et al., *Non-steroidal antiinflammatory drugs inhibit the expression of cytokines and induce HSP70 in human monocytes*. Cytokine, 1999. 11(5): p. 347-358.
23. Rossi Paccani, S., et al., *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs suppress T-cell activation by inhibiting p38 MAPK induction*. J Biol Chem, 2002. 277(2): p. 1509-1513.
24. Baek, S.J., et al., *Dual function of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: inhibition of cyclooxygenase and induction of NSAID-activated gene*. JPET, 2002. 301(3): p. 1126-1131.
25. Kaplan, H.B., et al., *Effects of non-stéroidal anti-inflammatory agents on human neutrophil functions in vitro and in vivo*. Biochemical Pharmacology, 1984. 33(3): p. 371-378.
26. Dong, Y.-L., et al., *Effect of ibuprofen on the inflammatory response to surgical wounds*. The Journal of Trauma, 1993. 35(3): p. 340-3.
27. Diaz-Gonzalez, F., I. Gonzalez-Alvaro, and M.R. Campanero, *Prevention of in vitro neutrophil-endothelial attachment through shedding of L-selectin by nonsteroidal antiinflammatory drugs*. J Clin Invest, 1995. 95: p. 1756-65.
28. Diaz-Gonzalez, F. and F. Sanchez-Madrid, *Inhibition of leukocyte adhesion: an alternative mechanism of action for anti-inflammatory drugs*. Immunol Today, 1998. 19: p. 169-72.
29. Gomez-Gavero, M.V., et al., *Down-regulation of L-selectin expression in neutrophils by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: role of intracellular ATP concentration*. Blood, 2000. 96(10): p. 3592-3600.
30. Gomez-Gavero, M.V., I. Gonzalez-Alvaro, and C. Dominguez-Jimenez, *Structure-function relationship and role of tumor necrosis factor- α -converting enzyme in the down regulation of L-selectin by nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. J Biol Chem, 2002. 277(41): p. 38212-38221.
31. Gilroy, D.W., et al., *Inducible cyclooxygenase may have anti-inflammatory properties*. Nature medicine, 1999. 5(6): p. 698-701.
32. Marsolais, D., C.H. Côté, and J. Frenette, *Nonsteroidal anti-inflammatory drug reduces neutrophil and macrophage accumulation but does not improve tendon regeneration*. Laboratory Investigation, 2003. 83: p. 991-99.

33. Güreş, U.S., et al., *Effect of antipyretics on polymorphonuclear leukocyte functions in children*. International Immunopharmacology, 2002. 2: p. 1599-1602.
34. Abdullah, A.S., A.M. Jawad, and A.H. Al-Hashimi, *In vitro effect of different non-steroidal anti-inflammatory drugs on human polymorphonuclear leukocyte activity measured by luminol-dependent chemiluminescence of the whole blood*. Saudi Med J., 2001. 22(4): p. 360-5.
35. Endres, S., et al., *Oral aspirin and ibuprofen increase cytokine-induced synthesis of IL-1 β and of tumour necrosis factor- α ex vivo*. Immunology, 1996. 87: p. 264-70.
36. Hackstein, H., et al., *Aspirin inhibits in vitro maturation and in vivo immunostimulatory function of murine myeloid dendritic cells*. The journal of immunology, 2001. 166: p. 7053-62.
37. Iniguez, M.A., C. Punzon, and M. Fresno, *Induction of cyclooxygenase-2 on activated T lymphocytes: regulation of T cell activation by cyclooxygenase-2 inhibitors*. The journal of immunology, 1999. 163: p. 111-119.
38. Diven, W.F., et al., *Treatment of experimental acute otitis media with ibuprofen and ampicillin*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 1995. 33: p. 127-39.
39. Bertin, L., G. Pons, and P. d'Athis, *A randomized, double-blind, multicentre controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media in children*. Fundam Clin Pharmacol, 1996. 10: p. 387-92.
40. Devillier, P., *Pharmacologie des anti-inflammatoires non-stéroïdiens et pathologies ORL*. La Presse Medicale, 2001. 30(39-40 Cahier 2): p. 70-79.
41. Fergie, J.E. and K. Purcell, *The role of inflammatory mediators and antiinflammatory drugs in otitis media*. Pediatr Ann, 1998. 27: p. 76-81.
42. Reinert, P., Archives Francaises de Pédiatrie, 1991. 48: p. 491-492.
43. Baron, D., et al., *Gangrènes gazeuses à point de départ dentaire. A propos de 4 observations*. Rev Stomatol Chir Maxillofac, 1981. 82(6): p. 366-369.

44. Brun-Buisson, C.J.L., et al., *Haemolytic streptococcal gangrene and non-steroidal anti-inflammatory drugs*. British Medical Journal, 1985. 290: p. 1786.
45. Smith, R.J. and S.L. Berk, *Necrotizing fasciitis and nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. South Med J, 1991. 84(6): p. 785-787.
46. Rimalho, A., et al., *Fulminant necrotizing fasciitis and non-steroidal anti-inflammatory drugs*. J Infect Dis, 1987. 155(1): p. 143-145.
47. Chaplain, A., J.P. Gouello, and J. Dubin, *Acute cervical necrotizing fasciitis of pharyngeal origin: possible role of steroidal and non-steroidal anti-inflammatory agents. Apropos of 5 cases*. Rev Laryngol Otol Rhinol, 1996. 117(5): p. 377-380.
48. Solomon, L., *Activation of latent infection by indomethacin: a report of three cases*. Br Med J, 1966. 1: p. 961-962.
49. van Ammers, P.M., P.J. Moore, and H. Sacho, *Necrotizing fasciitis after caesarean section--association with non-steroidal anti-inflammatory drugs. A report of 3 cases*. S Afr Med J, 1991. 80(4): p. 203-4.
50. Pillans, P.I. and N. O'Connor, *Tissue necrosis and necrotizing fasciitis after intramuscular administration of diclofenac*. The Annals of Pharmacotherapy, 1995. 29: p. 264-6.
51. Frick, S. and A. Cerny, *Necrotizing fasciitis due to Streptococcus pneumoniae after intramuscular injection of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: report of 2 cases and review*. Clin Infect Dis, 2001. 33(5): p. 740-4.
52. Verfaillie, G., S. Knape, and L. Corne, *A case of fatal necrotizing fasciitis after intramuscular administration of diclofenac*. Eur J Emerg Med, 2002. 9(3): p. 270-3.
53. Ben M'Rad, M. and C. Brun-Buisson, *A case of necrotizing fasciitis due to Streptococcus pneumoniae following topical administration of nonsteroidal antiinflammatory drugs*. Clin Infect Dis, 2002. 35(6): p. 775-6.
54. Marie-Cardine, A., et al., *Severe cutaneous Streptococcus pyogenes infections in the child: result of a multicenter survey*. Arch Pediatr, 2001. 8(12): p. 1325-32.

55. *Conférence de consensus. Erysipèle et fasciite nécrosante: prise en charge.* Annales de Médecine Interne, 2000. 151(4): p. 465-470.
56. Brogan, T.V., et al., *Group A streptococcal necrotizing fasciitis complicating primary varicella: a series of fourteen patients.* *Pediatr Infect Dis J*, 1995. 14(7): p. 588-94.
57. Choo, P.W., J.G. Donahue, and R. Platt, *Ibuprofen and skin and soft tissue superinfections in children with varicella.* *Annals of Epidemiology*, 1997. 7: p. 440-445.
58. Zerr, D.M., et al., *A case-control study of necrotizing fasciitis during primary varicella.* *Pediatrics*, 1999. 103(4 Pt 1): p. 783-90.
59. Lesko, S.M., et al., *Invasive group A streptococcal infection and nonsteroidal antiinflammatory drug use among children with primary varicella.* *Pediatrics*, 2001. 107(5): p. 1108-1115.
60. Guibal, F., et al., *Effects of diclofenac on experimental streptococcal necrotizing fasciitis in rabbit.* *Archives of Dermatological Research*, 1998. 290: p. 628-33.
61. Imbs, J.L., et al., *Le système français de pharmacovigilance.* *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 1998. 182(7): p. 1383-1393.
62. Bégaud, B., et al., *Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments: Actualisation de la méthode utilisée en France.* *Thérapie*, 1985. 40: p. 111-118.
63. Moore, N., C. Noblet, and C. Breemeersch, *Mise au point sur la sécurité de l'ibuprofène à dose antalgique-antipyrétique.* *Thérapie*, 1996. 51: p. 458-463.
64. Peterson, C.L., D.J. Vugia, and H.B. Meyers, *Risk factors for invasive group A streptococcal infections in children with varicella: a case control study.* *Pediatr Infect Dis J*, 1996. 15: p. 151-156.
65. Dubos, F., et al., *Evaluation du traitement ambulatoire de la varicelle de l'enfant.* *La Presse Medicale*, 2004. 33: p. 992-996.
66. Billiemaz, K., et al., *Varicella complicated with necrotizing fasciitis caused by group A hemolytic Streptococcus.* *Arch Pediatr*, 2002. 9(3): p. 262-5.

67. Olivier, C., *Infections cutanées graves à Streptococcus pyogenes*. Archives Pédiatriques, 2001. 8(suppl 4): p. 757-761.
68. Quinet, B. and H. Girschig, *Cellulites orbitaires et péiorbitaires chez l'enfant. Conduite du traitement antibiotique*. Arch Pediatr, 1995. 10(suppl1): p. 69s-73s.
69. Monier, S., *Le point sur la mastoïdite en 1996*. Journal de pédiatrie et de puériculture, 1996. 9: p. 470-476.
70. Floret, D., *Complications de la varicelle*. Archives de pédiatrie, 2004. 11: p. 981-983.
71. Olivier, C., *Cellulites de l'enfant*. Arch Pediatr, 2001. 8(suppl2): p. 465-467.
72. Smith, R.J. and S.L. Berk, *Necrotizing fasciitis and nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. South Med J, 1991. 84: p. 785-7.
73. Browne, B.A., E.P. Holder, and L. Rupnick, *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and necrotizing fasciitis*. Am J Health-Syst Pharm, 1996. 53: p. 265-69.
74. Reinert, P., et al., *NSAID-induced necrotizing fasciitis*. Ann Dermatol Venereol, 2000. 127(10): p. 879-83.
75. Crocetti, M., N. Moghbeli, and J. Serwint, *Fever phobia revisited: have parental misconceptions about fever changed in 20 years?* Pediatrics, 2001. 107(6): p. 1241-1246.
76. Plaisance, K.I. and P.A. Mackowiak, *Antipyretic therapy*. Arch Intern Med, 2000. 160: p. 449-456.
77. May, A. and H. Bauncher, *Fever phobia. The pediatrician's contribution*. Pediatrics, 1992. 90: p. 851-854.
78. Del Vecchio, M.T. and E.R. Sundel, *Alternating antipyretics: is this an alternative?* Pediatrics, 2001. 108(5): p. 1236-1237.
79. Mayoral, C.E., et al., *Alternating antipyretics: is this an alternative?* Pediatrics, 2000. 105: p. 1009-1012.

80. Autret, E., et al., *Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever*. Eur J Clin Pharmacol, 1997. 51(5): p. 367-71.
81. Prescrire, r.d.l.r., *Reconnaître les varicelles graves*. La revue prescrire, 2003. 23(236): p. 114-120.
82. François, M., *Complications des otites moyennes aiguës et chroniques*. EMCORL, 2004.
83. François, M., *Traitement de l'otite moyenne aiguë de l'enfant*. la revue du praticien, 1998. 48: p. 855-860.
84. François, M., et al., *Mastoidites aiguës extériorisées de l'enfant: à propos d'une série de 48 cas*. Arch Pediatr, 2001. 8: p. 1050-1054.

ANNEXES

Abréviations utilisées dans les annexes n°1 à 6 :

Gravité :

- 1 : inconnu
- 2 : non grave
- 3 : hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
- 4 : Séquelles
- 5 : Mise en jeu du pronostic vital
- 6 : Décès

Evolution :

- U : inconnu
- A : guérison sans séquelle
- B : guérison avec séquelle
- F : sujet non encore rétabli
- C : effet ayant pu entrainer le décès
- N : décès sans rapport avec l'effet
- D : décès du à l'effet

SBHA : streptocoque β -hémolytique du groupe A

ND : non déterminé

C : score chronologique

S : score sémiologique

B : score bibliographique

**Notifica
tions
Nantais
es:
Patholo
gies
ORL**

dossier	sexe	âge	indication	posologie	délag de survenue	effet indésirable	bactériologie	gravité	évolu- tion	médicaments associés	Imputabilité intrinsèque	C	S	B
NT0300467	F	11M	fièvre isolée	70mg 4 fois par jour pdt 4j	3j	cellulite préseptale droite	hémoculture stérile	3	A	Efferalgan Amodex (24h avant l'effet pour une otite)	1	1	2	2
NT0300468	F	2A	fièvre isolée	85 mg 4 fois par jour pdt 5j	4j	cellulite sous-orbitaire droite	hémoculture stérile	3	A	Doliprane Augmentin (1 jour avant pour un œdème de l'oeil)	1	1	2	2
NT0300469	F	5A	fièvre, céphalée, douleur orbitaire	130mg 4 fois par jour pdt 4j	4j	cellulite préseptale gauche	hémoculture stérile	3	A	Doliprane Oracilline (48h avant) Gentasone ophtamique (48h avant)	1	1	2	2
NT0300470	M	29M	fièvre	100mg 4 fois par jour pdt 8j	8j	abcès rétropharyngé droit	hémoculture stérile	3	A	Orelox (les derniers 48h) Codexfan	1	1	2	2
NT0300471	F	3A	fièvre avec mal de gorge	90mg 4 fois par jour pdt 3j	3j	abcès rétropharyngé gauche	hémoculture stérile	3	A	Augmentin (15mg 3*/j à J-1)	1	1	2	2
NT0300473	M	25M	fièvre liée aux oreillons	105mg 4 fois par jour pdt 7j	7j	adénophlegmon cervical droit	prélèvement bactériologique de drainage par cervicotomie négatif	3	A	Augmentin (en même temps qu'Advil) Efferalgan	1	1	2	2

NT0300474	F	7A	douleur et fièvre liée à une augmentation du volume d'un ganglion du cou	180mg en 1 prise pdt 1j	1j	adénophlegmon	hémoculture stérile	3	A	Surgam 100mg (3/j pdt 2j) Augmentin (640mg 3*/j pdt 2j) Doliprane	1	1	2	2
dossier	sexe	âge	indication	posologie	décal de survenue	effet indésirable	bactériologie	gravité	évolution	médicaments associés	Imputabilité intrinsèque	C	S	B
NT0300475	F	9A	douleur pharyngée cervicale et limitation de la mobilité du cou	180mg 4 fois par jour pdt 8j	8j	adénophlegmon cervical droit	hémoculture stérile	3	A	Augmentin(de J-5 à J-2) Orelox(de J-2 à J0)	1	1	2	2
NT0300476	M	10M	fièvre liée à une conjonctivite	75mg 4 fois par jour pdt 3j	3j	cellulite de l'angle interne de l'œil droit et ethmoïdite	hémoculture stérile	3	A	Efferalgan	1	1	2	2
NT0300477	M	17M	fièvre et douleur liées à une otite moyenne aiguë, une conjonctivite bilatérale et une rhinopharyngite purrulente	75mg 4 fois par jour pdt 6j	6j	ethmoïdite droite	prélèvement auriculaire: Pseudomonas aeruginosa prélèvement oculaire: Rothia dentocariosa	3	A	Efferalgan Orelox (48h pour otite) Augmentin (3j pour otite) Chibroxine collyre	1	1	2	2
NT0300478	M	34M	fièvre isolée	150mg 6 fois par jour pdt 3j	3j	ethmoïdite aiguë droite	prélèvement bactériologique de drainage stérile	3	A		1	1	2	2
NT0300479	M	15M	fièvre isolée	85mg 4 fois par jour pdt 3j	3j	mastoïdite gauche	hémoculture stérile	3	A		1	1	2	2

NT0300480	F	14M	fièvre et douleur d'une otite moyenne aiguë	80mg 4 fois par jour pdt 3j	2j	mastoïdite	hémoculture stérile prélevement auriculaire: Staphylocoque doré	3	A	Oroken (24h avant pour une otite moyenne aiguë) Efferalgan	1	1	2	2
NT0300481	M	5A	fièvre, douleur de la nuque et de la jambe	130mg 4 fois par jour pdt 8j	7j	mastoïdite gauche	hémoculture stérile	3	A	Efferalgan	1	1	2	2

dossier	sexe	âge	indication	posologie	décali de survenue	effet indésirable	bactériologie	gravité	évolution	médicaments associés	Imputabilité intrinsèque	C	S	B
NT0300483	M	4,5A	fièvre élevée liée à une sinusite maxillaire droite	160mg 4 fois par jour pdt 5j	5j	mastoïdite droite	hémoculture stérile prélevement auriculaire: Staphylocoque doré coagulase négative	3	A	Efferalgan Oroken (24h à J-5 pour otite purrulente droite) Augmentin (3j avant hospitalisation pour sinusite maxillaire droite) Nifluril 400mg (3j avant hospitalisation) Béconase 50µg 3j avant)	1	1	2	2
NT0300484	M	3,5A	fièvre et douleur liées à une otite aiguë gauche	135mg 4 fois par jour pdt 6j	6j	mastoïdite gauche	pneumocoque	3	A	Orelox (5j pour otite) Maxilase Fluimucil Pivalone	1	1	2	2

**Notificat
ions
Nantaise
s: Cas**

**de
varicelle
s**

dossier	sexe	âge	indication	posologie	délagi de survenue	effet indésirable	bactériologie	gravité	évolu-tion	médicament s associés	Imputabilité intrinsèque	C	S	B
NT0300331	F	3A	pyrexie varicelleuse	120mg 4 fois par jour pdt 3j	4j	cellulite avec nécrose cutanée	ND	5	A	Acide acétylsalicylique (3 doses en 36h) Doliprane	2	2	2	2
NT0300461	M	3A	pyrexie varicelleuse	135mg 4 fois par jour pdt 4j	4j	cellulite de la face sur bouton de varicelle	hémoculture stérile	3	A	Doliprane	1	1	2	2
NT0300462	F	17M	pyrexie varicelleuse	80mg 4 fois par jour pdt 9j	6j	cellulite de l'abdomen avec lésion surinfectée	hémoculture stérile	3	A	Doliprane	1	1	2	2
NT0300463	F	10M	pyrexie varicelleuse	67mg 4 fois par jour pdt 8j	5j	surinfection cutanée	hémoculture stérile	3	A	Doliprane	1	1	2	2
NT0300464	M	6M	pyrexie varicelleuse	65mg 4 fois par jour pdt 3j	3j	impétiginisation de lésions varicelleuses	hémoculture stérile	3	A	Fucidine Hexomédine	1	1	2	2
NT0300465	F	1A	pyrexie varicelleuse	75mg 4 fois par jour pdt 8j	7j	cellulite de la main gauche	hémoculture stérile	3	A	Primalan	1	1	2	2
NT0300466	M	1A	pyrexie varicelleuse	75mg 4 fois par jour pdt 4j	4j	ethmoïdite droite	ND	3	A	Paracétamol Polaramine Bronchokod Dermachrome	1	1	2	2

dossier	sexe	âge	indication	posologie	délai de survenue	effet indésirable	bactériologie	gravité	évolution	médicaments associés	Imputabilité intrinsèque	C	S	B
NT0400157	F	18M	pyrexie varicelleuse	1 dose 15kg 4 fois par jour pdt 3j	3j	choc septique	hémoculture négative mais injection de ceftriaxone avant	5	C	Doliprane	1	1	1	2
NT0400236	F	14M	pyrexie varicelleuse	2 doses 11kg/j pdt 1j	1j	choc septique	hémoculture positive à SBHA	5	C	Efferalgan	1	1	1	2
NT0400237	M	3,5A	pyrexie varicelleuse	2 doses 16kg/j pdt 1j	1j	septicémie à Staphylocoque arthrite	hémoculture positive à SBHA	5	A	Efferalgan Polaramine Cytéal	1	2	1	2

**Banque
Nationale de
Pharmacovigilance:
Cas de pathologies
ORL**

N° du cas	Sexe	Age	Indication	Posologie	Délai de survenue	Effet indésirable	Bactériologie	Gravité	Evolution	Médicaments associés	Imputabilité intrinsèque	C	S	B
AN0400208	M	2,5 A	rhinopharyngite	ND pdt 1j	1j	abcès rétropharyngé		3	A	Efferalgan Mucomyst Maxilase	1	1	1	1

AN0400209	M	2 A	fièvre et tympans congestifs	ND pdt 6j	6j	abcès latéropharyngé droit avec une composante rétropharyngée	hémoculture négative	3	A	Orelox (débuté en même temps que l'Advil) Augmentin	1	1	1	1
CN0400002	F	12 A	fièvre au cours d'un syndrome grippal	ND pdt 6j	6j	impétigo, cellulite de la face, ethmoïdite, méningo-encéphalite avec hémiparésie et aphasie, septicémie	SBHA	3	U	Paracétamol Fucidine (débuté 4 jours après l'Advil)	1	1	2	2
GR9700082	M	6 A	inconnue	1 dose-poids/j pdt 1j	1j	choc		3	A	Oracéfal (débuté en même temps que l'Advil)	3	3	1	3
PV0300504	M	1 A	cervicalgie fébrile		4j	cellulite et abcès rétropharyngé droit	E coli	3	A	Augmentin (débuté en même temps que l'Advil)	1	2	1	
PV0300582	F	6 A	angine et amygdalite	ND pdt 10 j	15j	cellulite de la face		3	A	Nifluril Orelox (débuté en même temps que l'Advil) Clamoxyl	2	2	2	2
PV0400070	M	1 A	fièvre	1 dose	2j	aggravation de la maladie tuméfaction d'origine inflammatoire		3	A		1	2	1	1
N° du cas	Sexe	Age	Indication	Posologie	Délai de survenue	Effet indésirable	Bactériologie	Gravité	Evolu-tion	Médicaments associés	Imputabilité intrinsèque	C	S	B
PV0400347	M	6 A	fièvre et toux	ND pdt 4j	4j	pneumonie lobaire		3	U		1	1	1	

PV0400381	F	21 M	fièvre sans signes infectieux	ND pdt 2j	2j	ethmoïdite		3	U		2	2	2	1
PV0400425	F	8 A	fièvre	1 dose-poids 2 fois par jour pdt 3j puis reprise 15 jours après pdt 3j	3j après la réintroduction	pneumopathie interstitielle diffuse	ponction pleurale: pas de germes	3	U		1	2	1	2
PV0400536	F	5 A	douleur cervicale gauche et masse cervicale	1 dose	1j	adénite cervicale gauche		3	U		1	1	1	
PV0400573	F	4 A	fièvre, douleur au niveau de la gorge, du cou, des oreilles	2 doses-poids/j pdt 2j	4j	cellulite, adénite cervicale		3	A	Nifluril pdt 4j	2	2	2	1
PV0400578	F	3 A	fièvre	ND pdt 1j	1j	cellulite périorbitaire		3	A	Doliprane	2	2	2	1
TS0200503	M	7 A	douleur au cou	ND pdt 3j	3j	choc septique	hémoculture: SBHA	6	C	Srilane Efferalgan Hexomédine Perfalgan	1	1	2	2
N° du cas	Sexe	Age	Indication	Posologie	Délai de survenue	Effet indésirable	Bactériologie	Gravité	Evolution	Médicaments associés	Imputabilité intrinsèque	C	S	B
TS0300483	M	11 M	rhinopharyngite	82,5mg 4 fois par jour pdt 2j	3j	choc septique	hémoculture: SBHA	6	C	Octofène Efferalgan Fluisedal sans prométhazine	1	1	2	2

TS0400019	M	6 M	fièvre au cours d'une rhinite +vomissement	1 dose de 70mg	2j	choc septique	hémoculture: SBHA	6	C	Doliprane Octofène Carbocisteine Motilium Pivalone	1	1	2	2
-----------	---	-----	--	----------------	----	---------------	-------------------	---	---	--	---	---	---	---

Banque Nationale de Pharmaco-vigilance: Cas de varicelles

N° du cas	Sexe	Age	Indication	Posologie	Délai de survenue	Effet indésirable	Bactériologie	Gravité	Evolution	Médicaments associés	Imputabilité intrinsèque	C	S	B
AN0200028	M	10 A	placard inflammatoire et fièvre sur varicelle J3	ND pdt 1j	1j	fasciite nécrosante	ulcération: Staphylocoque aureus et SBHA hémoculture négative	3	B	Surgam: 200mg en 2 prises	1	1	1	2
AN0200033	F	6,5 A	pyrexie d'origine varicelleuse	180mg 4 fois par jour pdt 3j	4j	cellulite	ND	3	U+	Nifluril (400mg*2/j pdt 3j) Efferalgan Septivon Rhinathiol Maxilase	1	1	1	2
AN0200259	F	23 M	pyrexie d'origine varicelleuse	247mg/j pdt 2j	2j	cellulite	Hémoculture négative	3	A	Josacine Cyteal Doliprane Primalan Atarax	1	1	1	2

AN0200264	M	4,5 A	pyrexie d'origine varicelleuse	390mg/j pdt 4j	3j	cellulite	SBHA sur écouvillon du menton	3	B		1	1	1	2
AN0400201	F	11 M	pyrexie d'origine varicelleuse	ND pdt 2j	5j	état aggravé ± choc	ND	5	F	Doliprane Amoxicilline Zeclar Hélicidine	1	1	1	1
AN040210	F	3,5 A	pyrexie d'origine varicelleuse	ND pdt 6j	4j	cellulite	prélèvement de pus: SBHA	3	U+	Doliprane Nisapulvol Polaramine	1	1	1	1
BS0300364	M	14 M	pyrexie d'origine varicelleuse	ND pdt 2j	2j	nécrose cutanée	ND	3	A	Doliprane	1	2	1	2
N° du cas	Sexe	Age	Indication	Posologie	Délai de survenue	Effet indésirable	Bactériologie	Gravité	Evolution	Médicaments associés	Imputabilité intrinsèque	C	S	B
CN0300235	M	11 M	pyrexie d'origine varicelleuse	ND pdt 6j	6j	cellulite	prélèvement cutané: rares SBHA	3	A	Doliprane Fucidine	1	1	2	2
CN0400128	M	2 A	pyrexie d'origine varicelleuse	ND pdt 5j	5j	cellulite diffuse	ND	3	A	Doliprane Coquelusedal	1	1	2	2
GR0200932	F	4,5 A	pyrexie d'origine varicelleuse	ND	ND	infection à SBHA	SBHA	3	A		1	1	2	2
GR0300083	M	2,5 A	pyrexie d'origine varicelleuse	ND pdt 4j	4j	nécrose cutanée	prélèvement cutané négatif	3	A		1	1	1	2
GR0300211	M	8 M	varicelle surinfectée	ND pdt 3j	3j	fasciite nécrosante	abcès: SBHA et Staphylocoques	3	B	Doliprane Efferalgan	1	2	1	2
GR0300349	M	3 A	pyrexie d'origine varicelleuse	1 dose-poids/j pdt 12j	12j	"cellulite"	ND	3	A	Doliprane	1	2	1	2

LY0000420	M	3 A	pyrexie d'origine varicelleuse	3 dose-poids/j pdt 7j	7j	cellulite	ND	3	A	Hexomédine Clamoxyl de J4 à J6 Nisapulvol Polaramine	1	2	1	2
LY0100367	M	17 M	pyrexie d'origine varicelleuse	3 dose-poids/j pdt 1j	2j	phlegmon au niveau d'une main	ND	3	U	Aspégic (1 dose)	1	2	1	2
LY0100557	F	6 A	pyrexie d'origine varicelleuse	ND	ND	infection à SBHA	SBHA	3	A	Nifluril Amoxicilline	1	2	1	2
LY0100656	M	11 M	pyrexie d'origine varicelleuse	ND	3j	fasciite nécrosante	hémoculture positive à SBHA	6	D		1	1	1	2
LY0200640	F	3,5 A	pyrexie d'origine varicelleuse	3 dose-poids en 2j	2j	fasciite nécrosante	ND	5	U		1	1	1	2
N° du cas	Sexe	Age	Indication	Posologie	Délai de survenue	Effet indésirable	Bactériologie	Gravité	Evolution	Médicaments associés	Imputabilité intrinsèque	C	S	B
LY0300077	M	3 A	pyrexie d'origine varicelleuse	1 dose-poids 2 fois par jour pdt 6j	6j	infection compliquée	ND	3	A	Atarax Clarityne	1	1	1	3
MA0200857	M	6 A	pyrexie d'origine varicelleuse	200mg 3 fois par jour pdt 5j	5j	cellulite	ND	3	A	Doliprane Polaramine	2	2	2	3
NC0200192	F	6 A	pyrexie d'origine varicelleuse	1 dose-poids 4 fois par jour pdt 4j	4j	fasciite nécrosante	SBHA	3	A		2	2	2	3
NC0300159	M	4 A	pyrexie d'origine varicelleuse	ND pdt 4j	3j	éruption impétigineuse	ND	2	A		1	2	1	3

NT0200134	M	1 A	pyrexie d'origine varicelleuse	1 dose-poids en fonction de la fièvre pendant 5 j	5j	fasciite	hémoculture et prélèvement cutané: Staphylocoques	3	B		2	2	2	2
NT0300331	F	3 A	pyrexie d'origine varicelleuse	120mg 4 fois par jour pdt 3j	4j	fasciite nécrosante	ND	5	B	Acide acétylsalicylique Doliprane	2	2	2	2
PC0100298	M	5 A	pyrexie d'origine varicelleuse	450mg/j pdt 3j	3j	infection cutanée	ND	3	A	Nisapulvol Primalan	1	1	1	2
PV0200552	M	10 M	pyrexie d'origine varicelleuse			fasciite nécrosante	SBHA	3	A	Nisapulvol	2	2	2	2
PV0300218	M	10 M	pyrexie d'origine varicelleuse	ND pdt 3j	4j	cellulite	Staphylocoque doré	3	A	Doliprane Polaramine	2	2	2	1
N° du cas	Sexe	Age	Indication	Posologie	Délai de survenue	Effet indésirable	Bactériologie	Gravité	Evolution	Médicaments associés	Imputabilité intrinsèque	C	S	B
PV0300447	F	7 M	pyrexie d'origine varicelleuse	dose-poids 2 fois par jour pdt 2j	2j	cellulite	ND	3	A	Zymaduo	1	2	1	
PV0400006	F	20 M	pyrexie d'origine varicelleuse	1 dose-poids	1j	aggravation de la maladie		3	A		1	2	1	1
PV0400208	F	5 A	pyrexie d'origine varicelleuse			cellulite	prélèvement cutané: SBHA	3	A		2	2	2	1
PV0400355	F	9 M	pyrexie d'origine varicelleuse	1 dose-poids 3 fois par jour pdt 4j	4j	cellulite	Cocci gram+	3	A	Aloplastine Dimegan	2	2	2	1

PV0400387	M	2 A	fièvre + rhinorrhée	ND pdt 5j	6j	impétiginisation de varicelle	ND	3	U	Clamoxyl la veille de la déclaration de l'effet Paracétamol	2	2	2	2
RN0300159	M	2 A	pyrexie d'origine varicelleuse	300mg/j pdt 6j	6j	cellulite	ND	5	B		1	1	1	2
RN0400027	F	2 A	pyrexie d'origine varicelleuse	ND pdt 3j	4j	cellulite	ND	3	A		1	1	1	2
RS0400078	M	3 A	pyrexie d'origine varicelleuse	1 dose-poids 3 fois par jour pdt 2j	2j	cellulite et nécrose cutanée	ND	3	B	Doliprane Efferalgan Primalan	2	2	2	1
SE0200147	F	5 A	pyrexie d'origine varicelleuse		2j	fasciite nécrosante	SBHA	3	B		1	1	1	2
TO020805	M	1 A	pyrexie d'origine varicelleuse			cellulite	hémoculture: SBHA	3	A		1	1	1	2
N° du cas	Sexe	Age	Indication	Posologie	Délai de survenue	Effet indésirable	Bactériologie	Gravité	Evolution	Médicaments associés	Imputabilité intrinsèque	C	S	B
TO020859	M	4 A	pyrexie d'origine varicelleuse	ND pdt 3j	3j	fasciite nécrosante	hémoculture: SBHA	5	U	Doliprane Primalan	2	2	2	2
TS0300073	M	22 M	pyrexie d'origine varicelleuse	ND pdt 4j	4j	cellulite et nécrose cutanée	prélèvement cutané: Staphylocoque doré méti-S	3	A	Doliprane	2	2	2	3
TS0300074	M	22 M	pyrexie d'origine varicelleuse	ND pdt 5j	5j	cellulite	prélèvements cutanés négatifs	3	A	Doliprane Primalan Septivon	1	2	1	2

**Banque
Nationale
de
Pharma**

**covigilance:
Cas de pathologies d'origine diverse**

N° du cas	Sexe	Age	Indication	Posologie	Délai de survenue	Effet indésirable	Bactériologie	Gravité	Evolution	Médicaments associés	Imputabilité intrinsèque	C	S	B
LY0300036 = LY0301085	F	3,5 A	Traumatisme de la lèvre supérieure droite	1 dose-poids 3 fois par jour pdt 3j	5j	cellulite faciale droite	ND	3	A	Mégamylase Paracétamol	1	2	1	2
LY0301015	M	4 M	fièvre d'origine indéterminée	ND pdt 3j	3j	septicémie	SBHA	5	B	Doliprane	1	1	1	2
PV0200766	M	7 A	fièvre	1 dose-poids 4 fois par jour pdt 24h	24h	Fasciite nécrosante	Hémoculture: SBHA	6	C	Doliprane	2	2	2	1
PV0300581	M	13 A	douleur suite à une blessure avec un fil de fer barbelé	ND pdt 1j	1j	cellulite	ND	3	A		2	2	2	2
PV0300633	F	16 M	fièvre dans un contexte de roséole puis de laryngite	ND pdt 2j	2j	cellulite de la main droite (NB sur laquelle a été faite une ponction sanguine 3j avant)	ND	3	A	Célestène Octofène	2	2	2	3
PV0301072	M	6 A	douleur dentaire	3 doses en 12h	1j	cellulite maxillaire droite	ND	3	U		2	2	2	2

PV0400089	M	4 A	fièvre	plusieurs doses par jour pdt 7j	7j	cellulite et ulcération cutanée au niveau de la jambe gauche	ND	3	A		2	2	2	1
N° du cas	Sexe	Age	Indication	Posologie	Délai de survenue	Effet indésirable	Bactériologie	Gravité	Evolution	Médicaments associés	Imputabilité intrinsèque	C	S	B
PV0400301	M	9 A	douleur due à une plaie de l'arcade sourciliaire droite suite à une chute	4 doses en 2j	2j	cellulite périorbitaire droite	ND	3	U		1	2	1	1
TS0200488	F	2 A	fièvre	3 ou 4 prises en 1j	1j	septicémie	Hémoculture: SBHA	5	A		1	1	2	2
TS0200489	M	3 A	fièvre	2 doses en 24h	2j	Septicémie	Hémoculture: Staphylocoques	5	B		1	1	2	2

**Banque
National
e de
Pharmacovigilance: Cas
de
complications
infectieuses
survenues chez
des**

adultes

N° du cas	Sexe	Age	Indication	Posologie	Délai de survenue	Effet indésirable	Bactériologie	Gravité	Evolution	Médicaments associés	Imputabilité intrinsèque	C	S	B
MA0301688	F	66A	douleur	400mg 3 fois par jour, pdt 3j	1j	fasciite nécrosante	ND	5	C	Fluarix Paracétamol Primpéran Aspégic?	1	1	2	3
CN0400166	F	45A	fièvre avec toux	600mg/j pdt 2j	2j	choc septique fulminant	ND	6	D	Doliprane	1	1	2	2
CN0400189	F	30A	fièvre avec toux et dyspnée	ND pdt 3j	2j	Choc, infection compliquée, CIVD	Streptococcus pyogenes groupe A retrouvé dans des prélèvements de gorge, sinus, bronches et une hémoculture	6	D	Paracétamol	1	1	2	2
CN0400191	M	38A	fièvre et toux	ND pdt 2j	2j	Choc, infection compliquée, CIVD	prélèvement bronchique: Streptococcus pyogenes groupe A hémocultures négatives	6	D	Doliprane	1	1	2	2
MA0300977	F	21A	fièvre	ND pdt 4j	2j	péritonite, choc	ND	6	D	Solupred Amoxicilline	1	1	1	3
TS0300162	F	33A	rhinopharyngite	400mg 3 fois par jour pdt 7j	7j	cellulite	Streptocoques	3	A	Doliprane	2	2	2	2

Communiqué de presse
15 juillet 2004

Fièvre et douleur chez l'enfant atteint de varicelle :
L'utilisation d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens n'est pas recommandée
Lettre aux prescripteurs

A la suite d'une enquête de pharmacovigilance déclenchée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) pour l'ensemble des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) indiqués chez l'enfant, quelques cas parfois graves de complications infectieuses cutanées et sous-cutanées ont été identifiés chez des enfants atteints de varicelle.

Les rares études scientifiques ne permettent pas, aujourd'hui, d'affirmer ou d'exclure le rôle des AINS dans la survenue de complications infectieuses, la varicelle pouvant elle-même conduire à ces complications, en l'absence de tout traitement par AINS.

Toutefois, ces complications infectieuses, qui peuvent être graves dans des cas exceptionnels, ont conduit l'Afssaps à renforcer les précautions d'emploi et les mises en garde de tous les AINS indiqués chez l'enfant, en considérant qu'il est prudent d'éviter leur utilisation en cas de varicelle.

Dès lors, en cas de varicelle ou de suspicion de varicelle :

- Le traitement de la fièvre et/ou de la douleur en première intention chez l'enfant est le paracétamol, en raison de sa bonne tolérance à doses thérapeutiques, associé aux moyens physiques habituels (déshabillage, bains, enveloppement humide, hydratation).
- Il est rappelé que l'aspirine ne doit pas être administrée sans avis médical, en raison du risque de survenue d'une maladie rare mais grave (Syndrome de Reye).
- Une hyperthermie résistante doit motiver un avis médical pour réadaptation du traitement.

Une lettre d'information reprenant l'ensemble de ces éléments, est adressée par l'Afssaps aux professionnels de santé concernés (médecins généralistes, pédiatres, réanimateurs pédiatriques et pharmaciens).

Contact :
Aude Chaboissier
Tél. 01 55 87 30 33
Fax. 01 55 87 30 20
aude.chaboissier@afssaps.sante.fr

Nom – Prénom : BEGNAUD Karine

Titre de la Thèse : Complications infectieuses chez l'enfant coïncidant avec la prise d'ibuprofène : Analyse de 26 cas, bilan de la banque nationale de pharmacovigilance.

RESUME :

L'ibuprofène est aujourd'hui très largement utilisé en pédiatrie comme antalgique-antipyrétique. Pourtant, il semble que cet anti-inflammatoire non-stéroïdien amoindrisse les réactions immunitaires. Il paraît favoriser la survenue de complications infectieuses, notamment lorsqu'il est administré au cours d'une varicelle. 26 cas de complication infectieuse survenue au cours d'une varicelle ou d'une pathologie ORL ont été déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nantes. Ces cas sont analysés afin de définir les caractéristiques des patients à risques. Finalement, dans un contexte potentiellement infectieux, l'administration d'ibuprofène ne devrait être décidée qu'après l'évaluation du rapport bénéfice-risque par un médecin.

MOTS CLES : IBUPROFENE, PEDIATRIE, INFECTION, IMMUNITE, VARICELLE

JURY

PRESIDENT : M. Jean-Yves PETIT, Professeur de Pharmacologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Mme Pascale JOLLIET, Professeur de Pharmacologie

Service de Pharmacovigilance, CHU de Nantes

M. Georges PICHEROT, Pédiatre

Service de Pédiatrie, CHU de Nantes

Mme Gwenaëlle VEYRAC, Médecin

Service de Pharmacovigilance, CHU de Nantes

Adresse de l'auteur : 2, impasse des Abélias 44300 NANTES