

L'ASSOCIATION ALTERNÉE D'ACÉTAMINOPHÈNE ET D'IBUPROFÈNE COMME ANTIPYRÉTIQUE CHEZ LES JEUNES ENFANTS

Un sujet chaud!



ame.bourassa@videotron.ca

Médecine d'urgence spécialisée (Université Laval)

Article de référence

Sarrell EM, Wielunsky E, Cohen HA. *Antipyretic Treatment in Young Children with Fever, Acetaminophen, Ibuprofen, or Both Alternating in a Randomized, Double-Blind Study.* Arch Pediatr Adolesc Med 2006; 160: 197-202.

Références

- Crocetti M, Moghbeli N, Serwint J. *Fever phobia revisited: Have parental misconceptions about fever changed in 20 years?* Pediatrics, juin 2001; 107(6): 1241-6.
- Mayoral CE, Marino RV, Rosenfeld W, Geensher J. *Alternating Antipyretics: Is This an Alternative?* Pediatrics, mai 2000; 105(5): 1009-12.

RÉSUMÉ

Objectif

Comparer l'utilisation de l'acétaminophène (A) ou de l'ibuprofène (I) en monothérapie à l'association alternée chez les enfants pyrétyques de 6 à 36 mois.

Conception

Essai clinique randomisé à double insu avec groupes thérapeutiques parallèles.

Contexte

Trois centres pédiatriques primaires, communautaires et ambulatoires en Israël central.

Participants

Un total de 464 enfants âgés de 6 à 36 mois avec température rectale $\geq 38,4$ °C.

Les éléments suivants ont été retenus comme critères d'exclusion: **enfant ne fréquentant pas la garderie**, prise d'antibiotique et/ou d'antipyrétique dans les 10 jours précédant la présentation, anomalies connues des laboratoires des sphères hépatique et/ou rénale, de même que l'incapacité du parent/gardien à remplir la documentation. Les pathologies suivantes ont aussi été des critères d'exclusion: trouble hépatique et/ou rénal connu, antécédent de saignement gastro-intestinal, allergie connue à toute médication antipyrétique, immunodéficience acquise ou congénitale, syndrome de Reye, asthme, bronchiolite et/ou néoplasie.

Interventions

L'échantillon a été réparti en trois groupes distincts, selon la médication antipyrétique reçue à intervalles réguliers durant trois jours: **A (12,5 mg/kg par dose aux 6 heures)** (n = 154); **I (5 mg/kg par dose aux 8 heures)** (n = 155); ou **alternance A et I aux 4 heures** (n=155). Tous les enfants recevaient une dose de charge initiale d'antipyrétique (A 25 mg/kg ou I 10 mg/kg).

Principales mesures de résultats

Les résultats ayant été étudiés sont les suivants: température corporelle (valeur quotidienne maximale atteinte), quantité totale de médicaments reçus, absentéisme du parent et de l'enfant, *stress score* NCCPC (Non Communicating Children's Pain Checklist), récurrence de la fièvre, nombre de visites subséquentes à l'urgence.

Ont aussi été évaluées (sur 12 semaines) les fonctions hépatique et rénale, l'apparition de saignement ou de symptomatologie gastro-intestinale et/ou l'apparition du syndrome de Reye. Les résultats ont été évalués selon la méthode « intention de traitement ».

Résultats

La proportion de patients ayant terminé l'étude se chiffre à 96,7 % (464/480). Les sujets furent toutefois tirés d'un bassin plus large de 1569 patients et les critères ayant motivé la sélection de 480 patients parmi ce bassin ne sont pas spécifiés. L'étude ne décrit pas l'évolution clinique de ces autres 1089 patients.

Des facteurs démographiques pertinents, de même que les antécédents, le diagnostic principal et la valeur de la température moyenne à la présentation sont comparables pour les trois groupes.

Quelle que soit la médication utilisée pour la charge initiale, le groupe C (combinaison alternée) s'est distingué des deux autres groupes à quatre égards: 1) une température moins élevée à chacun des trois jours de l'étude (réduction de température, pire-milleur scénario: jour 1 = 0,52-1,38 °C; jour 2 = 0,50-1,31 °C; jour 3 = 0,49-1,45 °C), 2) une quantité moindre d'antipyrétiques administrés au total (réduction du nombre de doses, pire-milleur scénario: jour 1 = 0,26-2,04 doses; jour 2 = 0,80-2,07 doses; jour 3 = 1,18-1,65 dose); 3) moins d'absentéisme (réduction de l'absentéisme, pire-milleur scénario: 0,61-1,08 jour; 4) un *stress score* moins élevé (réduction du score NCCPC, pire-milleur scénario: jour 1 = 1,42-3,33; jour 2 = 2,87-4,62; jour 3 = 2,57-4,64).

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence en ce qui a trait au nombre de visites subséquentes à l'urgence (p = 0,65), ni à la récurrence de la fièvre à cinq jours (p = 0,02) ou à 10 jours (p = 0,62), ni aux complications à long terme (p = 0,66).

Conclusion

Sur trois jours, en alternant toutes les quatre heures l'acétaminophène (12,5 mg/kg) et l'ibuprofène (5 mg/kg), en commençant par une dose de charge (double dose) d'un des deux médicaments, une réduction de la pyrexie plus marquée est obtenue sans augmentation des complications. Une diminution de la quantité totale des médicaments reçus et de l'absentéisme ainsi que l'amélioration d'un indice de stress chez l'enfant furent également observées.

COMMENTAIRE

Pertinence de l'étude

La pyrexie chez l'enfant est un motif de consultation fréquent à l'urgence¹. Bien que représentant une réponse immunitaire bénéfique, la fièvre peut susciter une anxiété significative chez les parents en plus de créer un inconfort non négligeable chez l'enfant. Sachant que les parents considèrent les médecins et les infirmiers comme leur ressource d'information principale concernant la fièvre¹, il est impératif, en tant que médecin de première ligne, d'avoir le souci de leur fournir des informations claires, précises et basées sur les données probantes.

L'acétaminophène et l'ibuprofène sont les deux antipyrétiques les plus prescrits chez l'enfant et aussi deux médicaments dont l'efficacité et l'innocuité ont été démontrées lorsqu'on les administre en respectant la posologie. L'utilisation combinée alternée des deux antipyrétiques a gagné en popularité ces dernières années². Toutefois, la sécurité et l'efficacité d'une telle pratique n'étaient pas encore prouvées². La principale crainte soulevée quant à la combinaison alternée se rapporte aux effets délétères toxiques possibles au niveau hépatique et/ou rénal, surtout chez les enfants déshydratés. De plus, l'inquiétude que survienne, chez les parents, une confusion quant à l'administration de deux médicaments a aussi été signalée².

Dans un tel contexte, il est pertinent de se demander **si l'utilisation combinée d'une alternance d'acétaminophène et d'ibuprofène comme antipyrétique chez les enfants de 6 à 36 mois représente une alternative sécuritaire et efficace à la lumière des données probantes actuelles.**

Importance des résultats

La combinaison alternée s'est distinguée de la monothérapie par les deux antipyrétiques par une température statistiquement moins élevée (p < 0,001) à chacun des trois jours de l'étude, une quantité moindre d'antipyrétiques administrés au total, une réduction de l'absentéisme et un stress score moins élevé. Selon une perspective clinique, les résultats semblent aussi significatifs en particulier pour ce qui est de la diminution de la quantité totale de médicaments reçus et du nombre de jours d'absentéisme.

Pour ce qui est des complications à long terme, aucune anomalie hépatique ni rénale n'a été détectée au suivi en laboratoire (p=0,66), qui s'est étendu sur une période de 12 semaines au total, après une prise de médication sur trois jours.

La question des coûts inhérents n'a pas été soulevée dans cette étude.

Critique de la méthodologie

La taille de l'échantillon de cet essai clinique randomisé à double insu est intéressante pour mesurer l'efficacité de la combinaison alternée. De plus, **une forte proportion de sujets (96,7 %) ont fait l'objet de l'analyse**, avec « l'intention de traiter ». **Les trois groupes formés étaient initialement comparables** pour ce qui est des facteurs pronostiques de base cliniquement significatifs. **La validité interne de cette étude est donc fort intéressante.**

Par contre, l'auteur ne précise pas les facteurs qui ont influé sur la sélection du sous-groupe de patients (480/1569) ayant formé son échantillon de travail. Par ailleurs, **la médication n'a pas été administrée à la même fréquence** dans les trois groupes, favorisant une prise en charge plus intensive de la fièvre dans le groupe C. De plus, selon la description de la méthodologie, **le double aveugle semble difficile à préserver** pour les patients puisqu'il n'est pas mentionné si la couleur, la quantité, le goût du médicament et la fréquence d'administration ont été ajustés pour être similaires. Aussi, **la prescription d'antibiotiques n'a pas été relevée comme facteur influant potentiellement sur les résultats mesurés.** En fin de compte, **un échantillon de patients plus élevé aurait été préférable** pour réfuter la prévalence accrue d'effets secondaires au niveau gastro-intestinal et sur les fonctions hépatique et rénale de cette association d'antipyrétiques.

Pour ce qui est de la **validité externe** et de l'**applicabilité**, il faut rappeler que les enfants de 6 à 36 mois ne fréquentant pas la garderie ont été exclus. Également, il est important de noter que les doses d'antipyrétiques administrées dans cette étude israélienne sont légèrement différentes des normes nord-américaines. Notamment, la double dose de charge n'est pas encore recommandée par les fabricants. Pour reproduire les mêmes effets, certains cliniciens auront donc à changer leur posologie d'antipyrétiques.

Mise en perspective selon l'état des connaissances

Jusqu'à la publication de cette étude, l'utilisation d'une combinaison alternée d'acétaminophène et d'ibuprofène chez l'enfant pyrétyque était prévalente, malgré l'absence de preuve sur l'efficacité et l'innocuité². L'article ici étudié est à notre connaissance le premier essai clinique randomisé à double insu comparant la combinaison aux monothérapies chez l'enfant de 6 à 36 mois et nous fournissant des résultats statistiquement et cliniquement significatifs. Cependant, d'autres études, comprenant un nombre plus élevé de sujets, seraient nécessaires pour démontrer l'innocuité de cette combinaison.



Décision



Bénéfice



Risques



Points forts



Points faibles

Tous les textes de Critique et pratique sur Internet

<http://machaon.fmed.ulaval.ca/medecine/ctep>



CONTRIBUTION À LA PRISE DE DÉCISION CLINIQUE

Chez l'enfant qui a de la fièvre, l'acétaminophène et l'ibuprofène alternés aux quatre heures pourrait présenter des avantages sans risque notable comparativement à l'un ou l'autre de ces médicaments seuls.

Échelle de confort décisionnel

Très inconfortable Inconfortable Ni confortable confortable Très confortable
Ni inconfortable