

## Traitement de la fièvre de l'enfant

Die deutsche Fassung dieses Artikels ist in der Paediatrica erschienen (Vol. 13, No. 6, 2002, S. 45–49)

### Introduction

La fièvre est un des symptômes cardinaux en pédiatrie et représente souvent une cause de consultation en cabinet et à l'hôpital. La plupart du temps elle est causée par des maladies infectieuses avec une évolution spontanément favorable. Cependant la survenue de températures fébriles est souvent source de craintes et d'angoisses non seulement quant à la cause de la fièvre, mais également concernant les risques éventuels de la fièvre en elle-même. Ces circonstances rendent parfois difficile un emploi rationnel des mesures antipyrétiques. Dans ce texte sont résumés quelques bases du traitement de la fièvre de l'enfant dans le but de formuler les meilleures options possibles concernant le traitement antipyrétique des enfants et adolescents autrement en bonne santé. Les diverses causes et formes de fièvres possibles, la valeur diagnostique de l'évolution de la fièvre et en particulier la démarche diagnostique pour exclure une cause grave de fièvre ne sont pas discutées ici.

### Bases

#### Définitions

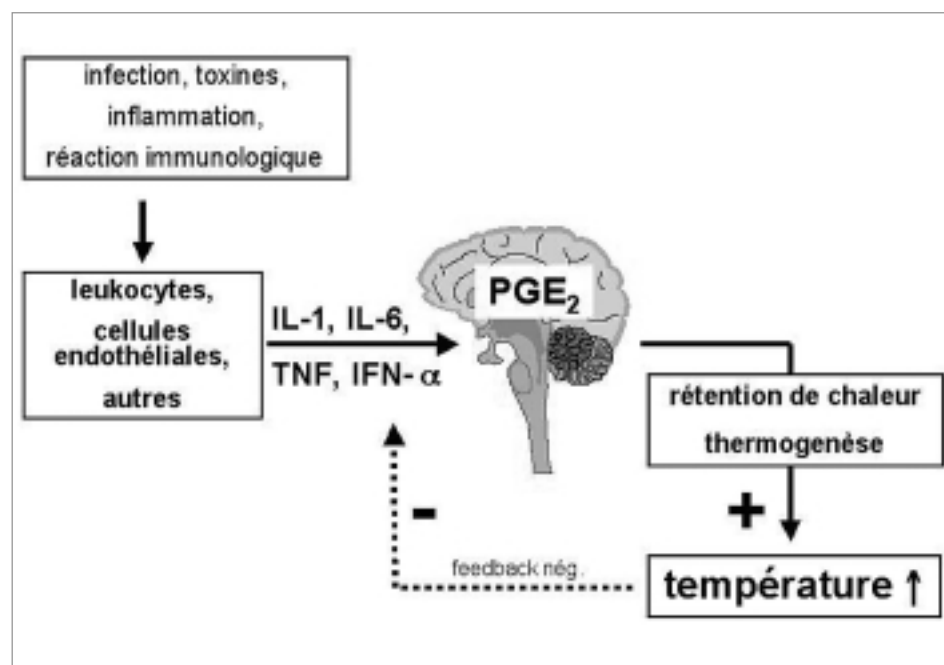
La fièvre consiste en une augmentation, réglée par des cytokines, de la température corporelle centrale (par un changement de la valeur cible de la thermorégulation) au delà des fluctuations circadiennes normales. Cette définition souvent utilisée reflète les mécanismes physiopathologiques conduisant à la fièvre, en particuliers la présence de mécanismes de régulation. Dans la pratique clinique ce-

pendant cette définition n'est pas utile, en particulier vu l'absence de donnée quantitative. Compte tenu de ceci, on définit simplement un état fébrile par une température rectale  $> 38^{\circ}\text{C}$ , respectivement axillaire  $> 37.5^{\circ}\text{C}$ . Pour la mesure effectuée dans le conduit auditif externe (thermomètre infrarouge auriculaire) les valeurs suivantes sont considérées comme limites supérieures de la norme:  $38.0^{\circ}\text{C}$  (0-2 ans),  $37.8^{\circ}\text{C}$  (3-10 ans),  $37.6^{\circ}\text{C}$  ( $> 10$  ans). A noter que des différences selon l'appareil utilisé sont possibles.

Le terme **hyperpyrexie** décrit des états d'augmentation extrême de la température corporelle ( $> 41.5^{\circ}\text{C}$ ) dans un contexte de **fièvre**. De pareilles températures ne sont

atteintes que rarement, souvent elles sont plutôt liées à des maladies du système nerveux central (hémorragies) qu'à des infections.

L'**hyperthermie** correspond à une augmentation non contrôlée de la température et elle est indépendante de la valeur cible de la thermorégulation hypothalamique. Elle doit être distinguée des causes, des risques et du traitement de la fièvre/hyperpyrexie. Les causes se trouvent dans des formes diverses de «coup de chaleur» (heat stroke en anglais), d'hyperthermie induite par des médicaments (anticholinergiques, neuroleptiques, anesthésiques) et de maladies métaboliques (hyperthyroïdie).



**Figure 1:** Mécanismes produisant une fièvre: les stimuli infectieux, toxiques, inflammatoires ou immuns induisent la production/libération de cytokines pyrogènes par les monocytes/macrophages, granulocytes, cellules endothéliales et mésenchymateuses (et autres). Ces cytokines augmentent la synthèse centrale de PGE<sub>2</sub> et ainsi l'augmentation de la valeur cible de la thermorégulation hypothalamique. La présence d'une différence positive entre valeur cible et température corporelle actuelle induit une thermogenèse et la rétention de chaleur. L'augmentation de la température corporelle est limitée par un feedback négatif. [IL, Interleukine; TNF, tumor necrosis factor; IFN, Interféron]

### Physiopathologie

La réaction fébrile est souvent une partie des réactions de défense face à des infections; les causes non infectieuses de la fièvre sont plus rares. En simplifiant on peut représenter les stimuli divers (infectieux, toxiques, inflammatoires ou immunologiques) qui activent une réaction en chaîne (*figure 1*) avec production et libération de cytokines (nommés dans ce contexte souvent pyrogènes endogènes) qui finalement activent la cyclo-oxygénase produisant davantage de prostaglandines à partir de l'acide arachidonique. On pense que c'est la prostaglandine E2 (PGE<sub>2</sub>) qui augmente la valeur cible du centre de thermorégulation hypothalamique. Ceci produit primairement une rétention de chaleur (vasoconstriction, modification du comportement [position corporelle, habillement]) et parfois des mécanismes de thermogenèse (métabolisme, frissons). Ces réactions sont maintenues jusqu'à ce que la nouvelle valeur cible de la température corporelle soit atteinte. Contrairement à l'hyperthermie il existe aussi des mécanismes de régulation (feedback négatif) qui limitent la montée de la température corporelle. Après normalisation de la valeur cible (soit par une évolution spontanée de la maladie, soit induite par des antipyrétiques) la thermogenèse est réduite et la libération de chaleur par une vasodilatation, la transpiration et le comportement est augmentée. La réaction fébrile à des stimuli divers n'est pas un phénomène phylogénétiquement nouveau. Elle n'est pas seulement mise en évidence chez les mammifères, mais aussi chez les reptiles, les poissons, les amphibiens et même certains invertébrés.

### Traitement antipyrétique

L'origine du traitement antipyrétique n'est pas connue avec certitude. Les premières descriptions datent d'il y a plus de 3500 ans. Ainsi les Egyptiens utilisaient des feuilles de saule pour traiter des états inflammatoires et Hippocrate conseillait l'utilisation de l'écorce de saule comme antalgique après un accouchement et comme antipyrétique. Il existe aussi des documents historiques qui décrivent des méthodes pour rafraîchir et soulager les maladies fébriles.

### Pharmacothérapie

Théoriquement les mesures thérapeutiques pourraient s'attaquer à tout niveau dans la «cascade de la fièvre» (*figure 1*). Cependant, les agents ayant leur place dans la pharmacothérapie sont principalement le paracétamol et les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS). La dénomination «anti-inflammatoires non-stéroïdiens» (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) regroupe un groupe chimiquement hétérogène qui réunit des substances ayant en commun un effet anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique. Le mécanisme d'action principal des AINS est l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines par inhibition de la cyclo-oxygénase. L'effet antipyrétique semble essentiellement être lié à une inhibition de la synthèse de PGE<sub>2</sub> (cellules endothéliales des vaisseaux cérébraux). Ainsi la réduction (ou normalisation) de la valeur cible du centre de thermorégulation aboutit à une réduction de la température corporelle comme décrit plus haut.

Deux isoformes de la cyclo-oxygénase

(COX-1 et COX-2) ont été décrites jusqu'à présent. A la COX-2, comme forme inducible, a été imputée la production de prostaglandines dans les tissus inflammatoires; à la COX-1, comme forme constitutive, a été attribuée la production de prostaglandines liées aux mécanismes de régulation (cytoprotection gastro-intestinale, flux sanguin rénal, agrégation thrombocytaire etc.). Ainsi l'effet anti-inflammatoire des AINS a été imputé surtout à une inhibition de la COX-2, alors que beaucoup des effets secondaires des AINS ont été attribués à l'inhibition non spécifique de la COX-1. Un lien inversement proportionnel de causalité entre sélectivité pour la COX-2 et fréquence des effets secondaires a ainsi pu être démontré. Récemment il a cependant été démontré que cette schématisation n'est pas entièrement correcte. La COX-1 n'est pas exprimée uniquement sous forme constitutive dans la plupart des tissus, mais en partie elle est aussi induite de façon relevante dans les réactions inflammatoires. Il a également été démontré que la COX-2 présente des formes constitutives (reins, ovaires, utérus, cerveau, os). Ainsi il faut abandonner le concept simple selon lequel les effets thérapeutiques seraient liés à une inhibition de la COX-2 et les effets secondaires à celle de la COX-1. Ceci a été documenté dans la pratique clinique (comme par exemple la survenue d'effets secondaires rénaux des inhibiteurs sélectifs COX-2). Théoriquement les inhibiteurs COX-2 pourraient être utilisés comme antipyrétiques; cependant indépendamment de cette indication possible, ils **n'ont pas** encore été évalués de façon systématique et donc admis pour les patients pédiatriques.

Le spectre des effets secondaires possibles des AINS ne dépend pas uniquement de la substance active, mais aussi d'autres facteurs tels la maladie sous-jacente et la prise d'autres médicaments. En résumant on peut dire que les facteurs de risque suivants augmentent le risque de la survenue ou d'aggravation des effets secondaires dus aux AINS: anamnèse personnelle d'ulcères gastro-intestinaux, traitement concomitant avec des stéroïdes ou des anticoagulants, néphropathie préexistante, déshydratation. De plus il a été rapporté à plusieurs reprises l'association entre un traitement aux AINS et la survenue de fasciite nécrosante chez des patients avec une varicelle primaire. L'étude cas contrôle n'a cependant pas pu confirmer ceci. Par contre on a trouvé une association significative entre Infections invasives à Streptocoques du groupe A non-nécrosants et un traitement concomitant associant ibuprofen **et** paracétamol. La signification de ces données ne peut pas être appréciée de façon concluante, un lien de causalité n'étant pas établi. Il est possible que l'utilisation accrue d'antipyrétiques identifie des patients avec une évolution difficile et donc à plus grand risque pour des complications.

En raison de l'association avec le syndrome de Reye l'utilisation de salicylés est contre-indiquée pour traiter la fièvre lors d'infections chez l'enfant.

Contrairement aux AINS le paracétamol induit une inhibition centrale préférentielle de la cyclo-oxygénase. Ceci explique l'effet antipyrétique et antalgique dominant, alors que l'effet anti-inflammatoire est pratique-

ment inexistant, ainsi que les différences dans les effets secondaires.

Un des effets secondaires graves du paracétamol est son hépatotoxicité. Hormis un surdosage accidentel, on rapporte de plus en plus de cas d'hépatotoxicité malgré un dosage correct. Une toxicité augmentée du paracétamol est possible lors de maladie hépatique préexistante, lors de malnutrition sévère/«jeûne», lors d'administration répétée, et lors de médication avec des inducteurs du cytochrome P450 (p.ex. phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, isoniazide etc.).

En résumé il existe un grand nombre de médicaments pour traiter la fièvre chez l'enfant. Le paracétamol et l'ibuprofen sont les mieux documentés. Pour les autres substances il n'existe que peu de données. De façon générale le profil pharmacocinétique des antipyrétiques montre un effet plus rapide et plus soutenu lors d'administration orale en comparaison à une administration rectale; de plus on observe moins de variabilité intra- et inter-individuelle après une administration orale. Ainsi il est préférable d'utiliser la voie orale si des formes galéniques adaptées à l'âge existent. L'ibuprofen oral montre un effet antipyrétique plus soutenu en fonction de la dose en comparaison avec le paracétamol. Tous les deux atteignent un effet antipyrétique maximal  $2\frac{1}{2}$  – 4 heures après l'administration orale. Avec un dosage répété, une efficacité comparable peut être obtenue. Pour le traitement de la fièvre (âge > 3 mois), on peut considérer les posologies orales suivantes: paracétamol 10–15 mg/kg q 4–6 h, au maximum 60–75 mg/kg/24 h re-

spectivement au maximum 4 gr/24 h. Ibuprofen 5–10 mg/kg q 6–8 h, au maximum 40 mg/kg/24 h respectivement au maximum 1800 mg/24 h. Lors de la présence de facteurs de risque pour les effets secondaires mentionnés plus haut, il faut réduire la dose maximale journalière.

### **Moyens physiques**

Les moyens physiques qui réduisent la rétention de chaleur (habillement) et améliorent le dégagement de chaleur (compresses froides, bain, etc.) sont très répandues comme remèdes pour traiter les maladies fébriles. Cependant ils sont problématiques, en particulier pendant la phase de montée de la température. D'une part ils sont mal tolérés, d'autre part ils conduisent à une stimulation augmentée des mécanismes décrits (thermogenèse et rétention de chaleur) en raison de la différence accrue entre valeur cible et réelle de la thermorégulation! Ces moyens peuvent être utiles comme complément du traitement médicamenteux et après normalisation spontanée de la valeur cible pour aider un dégagement de chaleur plus efficace. La température corporelle se normalise ainsi plus rapidement. Les études randomisées disponibles ne montrent qu'un bénéfice modéré des moyens physiques dans le traitement de la fièvre. En résumant: utilisés soit seuls, soit en combinaison avec une pharmacothérapie pendant les premières 30-60 minutes du traitement médicamenteux ils peuvent être légèrement supérieurs. Par la suite cette différence diminue rapidement. Ces travaux démontrent aussi clairement un plus grand inconfort lié aux moyens physiques ainsi que chez certains enfants une haus-

se de la température corporelle survenant rapidement (rebond). Pour ces raisons rapportées dans la littérature, il est de plus en plus fréquemment recommandé de n'utiliser les moyens physiques que de façon restrictive dans le traitement de la fièvre. En cas d'utilisation, ils devraient être appliqués en complément du traitement médicamenteux, en respectant le bien-être du patient et de préférence lors de température très élevée (par ex. lors d'hyperpyrexie). La revue de 41 sites Internet contenant des recommandations pour les parents démontre cependant que plus de la moitié proposent l'application de moyens physiques, en général sans association d'antipyrétiques. Deux sites recommandent même les solutions alcooliques. Cette pratique est contre-indiquée depuis longtemps, étant donné ses risques possibles (inhalation de vapeurs d'alcool avec hypoglycémie consécutive, coma et même décès).

Dans le traitement de l'hyperthermie les moyens physiques continuent à avoir une place très importante; en raison de la pathogenèse différente par rapport à la fièvre; les antipyrétiques (inhibiteurs de la cyclo-oxygénase) n'ont pas d'effet dans cette situation!

### Indication

À la question sur l'indication au traitement de la fièvre il n'est guère possible de répondre de façon conclusive. Le traitement systématique de tout état fébrile se justifierait si l'augmentation limitée de la température corporelle avait en soi des conséquences négatives et que le traitement pourrait les empêcher ou les diminuer.

Aucune des ces assomptions n'a été prouvée. Au contraire, des indices démontrent que l'augmentation de la température corporelle fait partie des mécanismes de défense et pourrait favorablement influencer l'évolution des maladies infectieuses. À l'encontre de ceci se trouve l'opinion répandue que la fièvre pourrait être nocive et qu'elle nécessite donc un traitement. Le terme de «phobie de fièvre» a été créé dans la littérature. Hormis les peurs non spécifiques liées à la fièvre, il est souvent discuté pour l'indication à un traitement antipyrétique systématique du risque de convulsions fébriles chez les enfants en âge concerné, ainsi que sa possible utilité diagnostique (distinction entre causes banales et graves de la fièvre selon la réponse aux antipyrétiques). Chez les enfants ayant eu une convulsion fébrile simple le traitement systématique (paracétamol) n'a cependant pas prévenu la survenue de nouvelles convulsions ni diminué leur fréquence. Cette conclusion est faite par plusieurs auteurs et elle a été retenue dans le rapport technique de l'American Academy of Pediatrics. Il est certainement difficile de conseiller une retenue dans l'emploi des mesures antipyrétiques dans cette situation particulière. En plus, ces chiffres statistiques ne peuvent pas exclure une utilité éventuelle dans un cas particulier. Mais la notion d'une efficacité limitée pour prévenir des nouvelles convulsions peut aussi aider à déculpabiliser lors de récurrences.

Il n'est pas possible de conclure sur la gravité de la cause de la fièvre lors d'une réponse à un antipyrétique. Ces médicaments sont également efficaces lors de bactériémie/sepsis.

Au total on ne trouve pas des critères solides pour un emploi obligatoire des antipyrétiques chez des enfants par ailleurs en bonne santé. En particulier il n'est pas possible de déterminer une valeur seuil de la température, à partir de laquelle une indication ferme pourrait être posée. L'indication pour l'emploi des antipyrétiques doit tenir compte du confort du patient et des variations intra- et interindividuelles. Cette attitude tient également compte du fait que beaucoup des maladies sont associées à des symptômes d'accompagnement tels céphalées, douleurs articulaires et musculaires qui ne sont pas nécessairement corrélées à la température corporelle, mais induisent néanmoins un inconfort et justifient donc un traitement.

Finalement il a été supposé qu'un effet négatif de la fièvre (par l'augmentation du métabolisme) est présent lors de maladies de base plus graves (cardiovasculaires, pulmonaires). Mais on n'a pas pu démontrer un effet positif d'un traitement antipyrétique dans pareilles situations. L'indication peut néanmoins être posée plus largement pour ces cas.

Le *tableau 1* présente les points résumant les données et notions actuelles concernant le traitement antipyrétique.

### Résumé

La fièvre fait partie des symptômes les plus fréquents chez l'enfant. Elle est souvent causée par des infections banales à évolution spontanément favorable. Hormis l'identification de causes graves, le rôle du médecin consiste à conseiller les parents.

Tableau 1: **Faits principaux concernant le traitement antipyrétique**

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

Contrairement à une opinion répandue il n'a pas été démontré que l'augmentation de la température corporelle ait des conséquences négatives et nécessiterait donc un traitement dans tous les cas. Il n'est donc pas possible de retenir une valeur seuil à partir de laquelle l'emploi d'antipyrétiques serait à envisager. L'indication au traitement fébrifuge doit tenir compte de l'état général et du confort du patient. Il en résulte souvent une dépendance entre le degré de l'augmentation de la température et la fréquence d'utilisation d'antipyrétiques. En raison d'une meilleure pharmacocinétique l'administration orale est préférable. Les moyens physiques pour le traitement de l'état fébrile sont très répandus. Cependant étant donné leur faible efficacité, l'inconfort induit et le phénomène de rebond leur emploi systématique est de plus en plus déconseillé.

### Remerciements

A Christoph Aebi pour sa lecture critique du manuscrit.

Rodo von Vigier, Cleveland

[rov@po.cwru.edu](mailto:rov@po.cwru.edu)

Traduction: Pietro Scalfaro, Lausanne

### Références

- American Academy of Pediatrics; Technical Report: Treatment of the Child With Simple febrile Seizures. Pediatrics 1999, 103 (6): e86 [<http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/103/6/e86>].
- Axelrod P: External cooling in the management of fever. Clin Infect Dis. 2000, 31 (Suppl 5): S224-9.
- Greisman LA, Mackowiak PA: Fever: beneficial and detrimental effects of antipyretics. Curr Opin Infect Dis. 2002, 15: 241-5.
- Impicciatore P, Pandolfini C, Casella N, Bonati M: Reliability of health information for the public on the world wide web: systematic survey of advice on managing fever in children at home. BMJ 1997, 314: 1875-8.
- Kearns GL, Leeder JS, Wassermann GS: Acetaminophen intoxication during treatment: What you don't know can hurt you. Clin Pediatr 2000, 39: 133-44.
- Lesko SM, Mitchell AA: An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. JAMA 1995, 273: 929-33.
- Lesko SM, O'Brien KL, Schwartz B, Vezina R, Mitchell AA: Invasive group A streptococcal infection and non-steroidal antiinflammatory drug use among children with primary varicella. Pediatrics 2001, 107: 1108-15.
- Litalien C, Jacqz-Aigrain E: Risks and benefits of non-steroidal anti-inflammatory drugs in children - A comparison with paracetamol. Pediatr Drugs. 2001, 3: 817-58.
- Mackowiak PA, Plaisance KI: The benefits and risks of antipyretic therapy. Ann N Y Acad Sci 1998, 856: 214-23.
- Plaisance KI: Toxicities of drugs used in management of fever. Clin Infect Dis 2000, 31 (Suppl 5): S219-23.
- Plaisance KI, Mackowiak PA: Antipyretic Therapy - Physiologic Rationale, Diagnostic Implications, and Clinical Consequences. Arch Intern Med. 2000, 160: 449-56.
- Shanon A: Fever. In Feldman W: Evidence-based pediatrics. B.C. Decker Inc. Hamilton-London-Saint Louis, 2000: 283-92.
- Uhari M, Rantala H, Vainionpää L, Kurtila R: Effect of acetaminophen and of low intermittent doses of diazepam on prevention of recurrences of febrile seizures. J Pediatr 1995, 126: 991-5.
- Walson PD, Galletta G, Braden NJ, Alexander L: Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children. Clin Pharmacol Ther 1989, 46: 9-17.
- Walson PD, Galletta G, Chomilo F, Braden NJ, Sawyer LA, Scheinbaum ML: Comparison of multidose ibuprofen and acetaminophen therapy in febrile children. AJDC 1992, 146: 626-32.

(une liste plus complète des références peut être obtenue chez l'auteur)