

## Recommandations de Pratiques Cliniques (RPC) de la Société Française d'ORL et de Chirurgie Cervico-Faciale



### AINS et infections ORL pédiatriques

#### Comité d'Organisation

Pr Vincent Couloigner, ORL, Hôpital Necker – Enfants Malades, AP-HP, Paris  
Pr Jean-Marc Treluyer, Centre d'Investigation Clinique, Hôpital Necker – Enfants Malades, AP-HP, Paris

#### Groupe de Travail

Dr Catherine Blanchet, ORL, Hôpital Gui de Chauliac, CHU Montpellier  
Pr Robert Cohen, Pédiatre, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil  
Dr Elisabeth Fournier Charrière, pédiatre algologue, CETD, CHU Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre, groupe Pédiadol  
Dr Bertrand Gardini, ORL libéral, Clinique Sarrus-Teinturiers, Toulouse  
Dr Hervé Haas, Urgentiste, Hôpital CHU Lenval, Nice  
Dr François Liard, Médecin Généraliste, Tours  
Pr Jean-Louis Montastruc, Pharmacologue Clinique, Hôpital La Grave, CHU Toulouse  
Pr Richard Nicollas, ORL, CHU La Timone, Marseille  
Dr Soizik Pondaven, ORL, hôpital Clocheville, CHU Tours  
Pr Jean-Paul Stahl, Infectiologue, CHU Grenoble  
Dr Chantal Wood, algologue, CHU Dupuytren, Limoges

#### Groupe de lecture

Dr Mélanie Lebreton, ORL libérale, Ceret  
Dr Elisabeth Chorrin Cagnat, Médecin Généraliste, Mandres Les Roses  
Dr François Vie Le Sage, Pédiatre libéral, Aix Les Bains  
Pr Joël Gaudelus, Service de Pédiatrie Générale, Hôpital Jean Verdier, Bondy  
Dr Marie Aliette Dommergues, Pédiatre libérale, Le Chesnay  
Pr Marc Bardou, Service d'Hépatogastroentérologie, CHU du Bocage, Dijon  
Dr Lucas Beurton Couraud, Médecin Généraliste, Pleyben  
Pr Pierre Fayoux, Unité d'ORL Pédiatrique, Hôpital Jeanne de Flandre, CHU Lille  
Dr Philippe Lesprit, Infectiologue, Hôpital Foch, Suresne  
Dr Sylvain Bouquet, Médecin Généraliste, Lamastre  
Dr Sonia Ayari-Khalfallah, ORL, Hôpital Mère – Enfant, CHU Lyon  
Dr Chantal Grazez Delafosse, pédiatre algologue, CETD, Hôpital Pierre Wertheimer CHU Lyon

Dr Justine Avez- Couturier, Neuropédiatre, Consultation Douleur Enfant, CHRU Lille  
 Dr Francis Abramovici, Médecin Généraliste, Lagny sur Marne  
 Dr Jérôme Delattre, ORL libéral, Marseille  
 Dr Fabienne Feugier, Pédiatre libérale, Paris  
 Dr Henri Girschig, ORL libéral, Saint-Martin Boulogne  
 Dr Alain Wollner, Pédiatre, Nogent sur Marne  
 Dr Pascal Delmon, Service d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale, CHU Rouen  
 Pr Thierry Van den Abbeele, Service d'ORL Pédiatrique, Hôpital Robert Debré, Paris  
 Dr Pierre Bakhache, Pédiatre libéral, Saint Quentin  
 Dr Anne Gallo, Médecin Généraliste, Poissy, et Urgences Pédiatriques, urgences pédiatriques, CHI Poissy – Saint-Germain-en-Laye

## SOMMAIRE

1. Résumé des Recommandations	2
2. Buts de ces recommandations	5
3. Public ciblé	5
4. Pathologies concernées	5
5. Méthodologie	5
6. Introduction	6
7. Recommandations avec argumentaires	6
7.1 Argumentaire RPC n°1. Objectifs attendus du traitement par AINS	6
7.2. Argumentaire RPC n°2. Indications des AINS en fonction du niveau de douleur	9
7.3 Argumentaire RPC n°3. Absence d'effet des AINS sur l'évolution favorable de l'infection	11
7.4 Argumentaire RPC n°4. Contre-indications et limitations de prescription	12
7.5 Argumentaire RPC n°5. Examens complémentaires avant instauration du traitement	15
7.6 Argumentaire RPC n°6. Information du patient et de ses parents	15
7.7 Argumentaire RPC n°7. Surveillance du patient	15
7.8 Argumentaire RPC n°8. Choix des molécules, formes galéniques	18
7.9 Argumentaire RPC n°9. Durée de traitement	18
8. Annexe 1. Correspondance entre l'évaluation de la littérature et le grade des recommandations	27
9. Annexe 2. Les échelles d'évaluation de la douleur chez l'enfant	28
10. Annexe 3. Rappels sur les infections ORL de l'enfant	30
11. Annexe 4. Pharmacologie clinique des AINS	41

## 1. RESUME DES RECOMMANDATIONS

### RPC n°1. Objectifs attendus du traitement par AINS

Le seul objectif de l'utilisation des AINS dans les infections ORL de l'enfant est le traitement de la douleur (grade A).

Parmi les infections ORL courantes non compliquées, les plus douloureuses et donc celles pour lesquelles les AINS pourraient être le plus utiles à titre antalgique, en cas de persistance de la douleur malgré le paracétamol, sont les OMA et les angines (grade B). Les rhinopharyngites et les sinusites maxillaires sont généralement moins douloureuses et donc moins susceptibles de bénéficier d'une antalgie par AINS.

Le traitement de la fièvre n'est pas une priorité thérapeutique (grade A)..

### **RPC n°2. Indications des AINS en fonction du niveau de douleur**

Dans les infections ORL pédiatriques courantes non compliquées (otites moyennes aiguës, angines, rhinopharyngites, sinusites maxillaires), les indications des antalgiques et leur choix dépendent du niveau de douleur (voir en Annexe2 les échelles de la douleur chez l'enfant) (Grade A):

- En cas de douleur de faible intensité (EVA <3 ou EVENDOL <4), il est recommandé de ne rien prescrire ou de prescrire du paracétamol seul si besoin
- En cas de douleur d'intensité moyenne (EVA entre 3 et 5 ou EVENDOL entre 4 et 7), il est recommandé de prescrire du paracétamol en première intention, complété par de l'ibuprofène en cas d'insuffisance de cette première molécule (ordonnance évolutive).
- En cas de douleur modérée à intense (EVA entre 5 et 7 ou EVENDOL entre 7 et 10), ou résistant au paracétamol, les AINS sont recommandés en association avec le paracétamol (HAS 2016)
- Lorsqu'ils sont associés, paracétamol et ibuprofène sont idéalement pris simultanément toutes les 6 heures. Ils peuvent aussi être administrés en alternance toutes les 3 heures (chaque molécule devant être prise toutes les 6 heures), ce qui augmente toutefois les risques d'oublis de prise médicamenteuse.
- En cas de douleur intense à sévère (EVA  $\geq 7$  ou EVENDOL  $\geq 10$ ), ou résistant à l'association paracétamol ibuprofène, l'administration d'une ou deux doses orales de morphinique (morphine orale, ou tramadol au-dessus de 3 ans) est recommandée en association, selon la HAS (2016).
- L'objectif est toujours d'obtenir une douleur faible (EVS < 3 ou EVENDOL < 4).
- Dans le cas spécifique des OMA avec douleurs intenses à sévères, l'option classique de proposer une paracentèse (synonyme : myringotomie) à titre antalgique n'est pas étayée par les données de la littérature.

### **RPC n°3. Absence d'effet des AINS sur l'évolution favorable de l'infection**

Dans le cadre des infections ORL de l'enfant, il n'existe aucune preuve d'une action des AINS sur :

- une diminution de la durée d'évolution des symptômes infectieux (Grade A)
- la prévention de l'évolution d'une otite moyenne aiguë en otite séro-muqueuse(OSM) (Grade B)

### **RPC n°4. Contre-indications et limitations de prescription**

Il est recommandé de ne pas prescrire un AINS chez l'enfant au cours des infections suivantes:

- varicelle en cours du fait de risque accru d'infections invasives à streptocoque A beta hémolytique (Grade C);
- infection ORL bactérienne sévère ou compliquée: mastoïdite aiguë extériorisée; abcès rétropharyngé, rétrostylien ou préstylien; cellulite faciale, cervicale ou cervico-médiastinale; sinusite non maxillaire; complications infectieuses diverses (labyrinthite, paralysie faciale, infection orbitaire ou intracrânienne, thrombophlébite septique, métastase septique, choc septique) (Accord professionnel) ;
- toute infection bactérienne sévère associée à l'infection ORL, en particulier pleuro-pulmonaire, cutanée ou des tissus mous (Grade D).

Selon les RCP, les contre- indications des AINS sont les suivantes:

- ulcère gastro-duodéal évolutif, antécédent d'ulcère peptique ;
- antécédent de saignement ou de perforation digestifs survenus sous AINS ;
- toute hémorragie en cours d'évolution ;
- antécédent d'asthme déclenché par une prise d'AINS ;
- insuffisance hépatocellulaire sévère ;
- insuffisance cardiaque sévère ;
- insuffisance rénale sévère;
- grossesse à partir du 6<sup>ème</sup> mois.

Concernant les associations médicamenteuses, il faut prendre en compte les risques de potentialisation d'effets secondaires avec un médicament à risque :

- d'ulcération digestive: autre AINS, notamment l'aspirine; corticostéroïde ;
- de saignement: aspirine à doses antiagrégantes, anticoagulant oral, antiagrégant plaquettaire, antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS);
- de déshydratation et d'insuffisance rénale : inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), diurétique, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA 2);
- d'hyperkaliémie: IEC, ARA2, héparines, ciclosporine, tacrolimus, triméthoprim, diurétiques hyperkaliémiants.

#### **RPC n°5. Examens complémentaires avant instauration du traitement**

Aucun examen complémentaire spécifique n'est nécessaire avant l'instauration d'un traitement par AINS chez un enfant souffrant d'une infection ORL (Accord professionnel).

#### **RPC n°6. Information du patient et de ses parents**

Les risques de complications sévères liées aux AINS sont réduits par une bonne information du patient ou de ses parents sur les risques de ce traitement et sur la conduite à tenir en cas de symptômes compatibles avec une telle complication (Accord professionnel).

#### **RPC n°7. Surveillance du patient**

La surveillance d'un enfant traité par AINS dans le cadre d'une infection ORL pédiatrique est clinique. Le traitement doit être suspendu dans les situations suivantes (Grade A):

- tableau infectieux inhabituel par sa durée ou par sa symptomatologie, faisant craindre une complication;
- épigastalgies ou autres symptômes digestifs;
- rash cutané, lésions muqueuses ou toute autre manifestation d'hypersensibilité ;
- signes d'aggravation ou apparition d'une cardiopathie;
- déshydratation.

#### **RPC n°8. Choix des molécules, formes galéniques**

- L'ibuprofène (AMM à partir de 3 mois) et le kétoprofène (AMM à partir de 6 mois) ont une présentation en sirop particulièrement adaptée à l'enfant (Grade B);
- Les données de la littérature en infectiologie pédiatrique concernent essentiellement l'ibuprofène;

- Les suppositoires ne sont pas recommandés en dehors de difficultés d'administration orale (refus de l'enfant, dysphagie ou odynophagie majeures, vomissements)(Accord professionnel).

#### **RPC n° 9. Durée de traitement**

Afin de minimiser les risques d'effets secondaires des AINS, la durée de leur prescription doit être limitée. Dans le cadre des infections ORL de l'enfant, au cours desquelles l'objectif des AINS est antalgique, ceux-ci doivent être arrêtés dès disparition de la douleur. Celle-ci doit intervenir dans les 72h au maximum. Au-delà de cette durée, la persistance de la douleur doit faire rechercher une complication et suspendre les AINS (Accord professionnel).

## **2. BUT DE CES RECOMMANDATIONS**

Le but de ces RPC est de faire le point sur les indications, contre-indications et modalités d'administration des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) associés ou non aux antibiotiques dans les infections ORL pédiatriques, en se fondant sur une analyse critique de la littérature et, si celle-ci fait défaut, sur des avis d'experts. Les principaux arguments ayant motivé cette recommandation sont les modifications de protocoles antalgiques chez l'enfant liés aux dangers de la codéine récemment mis en avant sur le plan international, et l'existence de controverses persistantes en France sur les risques d'aggravation de processus infectieux par cette classe médicamenteuse.

## **3. PUBLIC CIBLE**

Le public ciblé par ces RPC est essentiellement constitué par les médecins amenés à prendre en charge les infections ORL pédiatriques et leurs complications : médecins généralistes, pédiatres, ORL, urgentistes, infectiologues, réanimateurs.

## **4. PATHOLOGIES CONCERNEES**

Les pathologies concernées par ces recommandations sont :

- Otites moyennes aiguës ;
- Otites externes aiguës ;
- Adénites aiguës latérocervicales ou rétropharyngées ;
- Pharyngites aiguës ; angines
- Rhinosinusites aiguës.

Les infections dentaires et stomatologiques sont exclues du présent travail.

## **5. METHODOLOGIE**

### **5.1 Recherche bibliographique**

Les articles publiés sur le thème des présentes RPC ont été trouvés en utilisant le moteur de recherche de données bibliographiques PUBMED développé par le Centre Nord-américain pour les Informations Biotechnologiques (NCBI) et hébergé par la Bibliothèque de Médecine de l'Institut Nord-américain de la Santé (NHI). La recherche bibliographique s'est arrêtée en novembre 2016.

Les mots clés utilisés pour la recherche bibliographique ont été les suivants:

- non stéroïdal anti inflammatory drugs AND pharyngitis
- non stéroïdal anti inflammatory drugs AND adenitis
- non stéroïdal anti inflammatory drugs AND retropharyngeal abscess

- non stéroïdal anti inflammatoire drugs AND tonsillitis
- non stéroïdal anti inflammatoire drugs AND peritonsillar abscess
- non stéroïdal anti inflammatoire drugs AND deep neck infection
- non stéroïdal anti inflammatoire drugs AND otitis
- non stéroïdal anti inflammatoire drugs AND mastoiditis
- non stéroïdal anti inflammatoire drugs AND pediatric sinusitis
- non stéroïdal anti inflammatoire drugs AND ethmoiditis
- non stéroïdal anti inflammatoire drugs AND orbital infection
- non stéroïdal anti inflammatoire drugs AND meningitis
- non stéroïdal anti inflammatoire drugs AND subdural empyema
- non stéroïdal anti inflammatoire drugs AND epidural empyema

La même recherche a été effectuée en remplaçant « non stéroïdal anti inflammatoire drugs » par « ibuprofen » et par « ketoprofen ». Les recommandations proposées ont été classées en grade A, B, C, D ou Accord professionnel selon un niveau de preuve scientifique décroissant, en accord avec le guide d'analyse de la littérature et de gradation des recommandations publié par l'ANAES en Janvier 2000 (Annexe1).

## 5.2 Etapes de rédaction

- Le Comité d'Organisation a :
  - défini les objectifs et le plan des RPC
  - choisi les membres du Groupe de Travail en prenant soin d'assurer une bonne représentation des différentes spécialités ciblées par ces recommandations, ainsi qu'une bonne distribution des membres du Groupe de Travail sur le territoire national.
- Le Groupe de travail a rédigé une première version des RPC. Celle-ci a été soumise aux commentaires et suggestions du Groupe de Lecture. La version finale du texte a été rédigée par le Groupe de Travail en tenant compte de ces commentaires.

## 6. INTRODUCTION

La présente recommandation n'a pas pour objet la prise en charge globale de ces infections, qui par ailleurs fait l'objet de recommandations précédentes publiées par la Société Française d'ORL (Société Française d'ORL, 2009) et la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, 2011). Le Groupe de Pathologie Infectieuse de Pédiatrie a également publié des actualisations en particulier sur l'antibiothérapie en cas d'infections ORL chez l'enfant (Haas et coll., 2013 ; Hentgen et coll., 2013; Lorrot et coll., 2013). L'HAS fin 2016 a produit un « Contenu Métier Data set » sur le traitement antibiotique des infections respiratoires hautes (HAS, 2016). Le but de ces recommandations est de clarifier la place des AINS au cours de ces infections. Une description des infections ORL concernées et un rappel sur la pharmacologie des AINS sont consultables dans les Annexes 3 et 4.

## 7. RECOMMANDATIONS AVEC ARGUMENTAIRES

### RPC n°1. Objectifs attendus du traitement par AINS

Le seul objectif de l'utilisation des AINS dans les infections ORL de l'enfant est le traitement de la douleur (grade A).

Parmi les infections ORL courantes non compliquées, les plus douloureuses et donc celles pour lesquelles les AINS pourraient être le plus utiles à titre antalgique, en cas de persistance de la douleur malgré le paracétamol, sont les OMA et les angines (grade B).

Les rhinopharyngites et les sinusites maxillaires sont généralement moins douloureuses et donc moins susceptibles de bénéficier d'une antalgie par AINS.  
Le traitement de la fièvre n'est pas une priorité thérapeutique (grade A).

### **Argumentaire**

#### Douleurs dans les infections ORL

Contrairement aux sinusites non compliquées qui sont peu douloureuses, les otites et à un moindre degré les angines et pharyngites sont la plupart du temps douloureuses, et parfois hyperalgiques. Dans une vaste enquête, plus de 2700 otites et 2700 pharyngites ou angines ont été analysées (Narcy et coll., 2005a;Narcy et coll., 2005b).

Dans l'otite, le score médian de douleur lors de la consultation en urgence était de 6/10, malgré une automédication préalable contre la douleur par des antalgiques de palier I (paracétamol: 76%;aspirine: 6,6%;ibuprofène: 30%). La douleur était intense(>5/10) dans 76% des cas pour l'otite des plus de 5 ans et dans 64% des cas pour l'otite des moins de 5 ans. Les autres symptômes décrits étaient la fièvre (67%), les troubles du sommeil (34%), l'anorexie (29%) et les vomissements (13%).

Pour les pharyngites, la médiane du score de douleur en consultation était à 6, avec une douleur intense dans 61% des cas chez les plus de 5 ans et dans 47% des cas les moins de 5 ans.

Notons que dans ces deux études, la douleur était probablement sous-évaluée chez les moins de 5 ans faute d'échelle adaptée.

Dans plusieurs études concernant l'otite, cette douleur sévère est soulignée. Deux études décrivent une douleur persistante à J3 (Siegel et coll., 2003), voire pouvant aller jusqu'à une semaine (Damoiseaux et coll., 2000). Dans une méta-analyse sur l'évolution de l'otite, regroupant 19 études incluant 824 enfants, les facteurs prédictifs de persistance de fièvre et de douleur en l'absence d'antibiothérapie sont l'âge <2 ans, une histoire familiale d'otite, de la fièvre à l'inclusion, et la bilatéralité de l'otite ; 55% des enfants de moins de 2 ans avec otite bilatérale sont encore douloureux à J3 et J7, contre 25% des enfants de plus de 2 ans avec otite unilatérale (Rovers et coll., 2007).

Toutes ces études attestent la douleur sévère éprouvée par les enfants souffrant d'otite, et nous incite à les soulager de façon efficace, comme le souligne un plaidoyer récent pour le soulagement des enfants en pratique quotidienne ambulatoire (Berberich et coll., 2012).

#### Efficacité des AINS sur la douleur

Les AINS sont efficaces sur la douleur : cette donnée ancienne bien établie chez l'adulte a été synthétisée dans des méta-analyses de la Cochrane collaboration, en particulier dans le modèle de la douleur de l'extraction de dent de sagesse chez l'adulte, avec un NNT (« Number Needed to Treat » : nombre de patients à traiter par un antalgique donné à une posologie donnée pour obtenir un soulagement de la douleur de 50% chez un patient) à 2.7 pour l'ibuprofène (400 mg) et 4.6 pour le paracétamol (1000 mg) (Hyllested et coll., 2002; Moore et coll., 2015a; Derry et coll., 2013; Bailey et coll., 2013;Rainsford, 2009). L'ibuprofène est le plus étudié, en particulier chez l'enfant. Les autres AINS sont moins étudiés et moins prescrits (tableau 1). Les anti-Cox2 n'ont pas véritablement été étudiés chez l'enfant et n'ont pas d'AMM pédiatrique, ils ne sont donc pas cités ici. Une revue de la littérature comparant l'efficacité de l'ibuprofène et du paracétamol dans des situations de douleur élevée, que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant, conclut à la supériorité de l'ibuprofène (Moore et coll., 2015b). Une méta-analyse un peu plus ancienne aboutit à des conclusions identiques, y compris lorsque sont spécifiquement sélectionnées les données pédiatriques (Pierce et Voss, 2000). Cette

supériorité de l'efficacité antalgique de l'ibuprofène par rapport à d'autres antalgiques est particulièrement bien étayée en traumatologie pédiatrique, où l'ibuprofène est régulièrement retrouvé supérieur ou égal à l'association paracétamol et morphinique, avec moins d'effets indésirables (Poonai et coll., 2014; Ali et coll., 2010; Clark et coll., 2007), et en post-opératoire (Michelet et coll., 2012).

L'efficacité antalgique des AINS dans la douleur des otites et pharyngites est peu documentée et repose essentiellement sur l'expérience des experts.

Concernant l'otite, dans une étude, 219 enfants âgés de 1 à 6 ans ont reçu soit du paracétamol, soit de l'ibuprofène, soit un placebo pendant 48 heures. L'effet antalgique de l'ibuprofène était supérieur à celui du placebo ( $p < 0,01$ ), alors qu'aucune différence significative n'était observée entre paracétamol et placebo. La douleur persistait à J2 chez 7% des enfants traités par ibuprofène, 10% de ceux traités par paracétamol et 25% de ceux recevant un placebo. Il n'y avait pas de différence entre les différents traitements pour les autres critères étudiés (aspect du tympan, appétit, température rectale, activité de jeu, sommeil), et la tolérance était équivalente (Bertin et coll., 1996). Dans une méta-analyse récente (Venekamp et coll., 2014), aucune autre étude de l'effet des AINS n'a été retrouvée, et les auteurs recommandent contre la douleur de l'otite l'utilisation des antalgiques suivants : paracétamol, AINS et gouttes auriculaires avec anesthésique local (« Analgesics are likely to be beneficial in children with AOM but current evidence is of low-quality » concluent les auteurs).

Concernant pharyngites et angines, une étude a comparé l'ibuprofène au paracétamol et au placebo chez 231 enfants de 6 à 12 ans sur deux jours: l'ibuprofène améliore significativement le score de douleur spontanée et à la déglutition et la qualité du sommeil, alors que le paracétamol n'est supérieur au placebo que pour la douleur à la déglutition (Bertin et coll., 1991). Dans une autre étude plus ancienne chez 155 enfants de 3 à 12 ans avec pharyngite, l'effet antalgique de l'ibuprofène est peu différent de celui du paracétamol, tous deux supérieurs au placebo (Schachtel et coll., 1993). Une étude prospective randomisée incluant 113 patients adultes présentant une pharyngite et évaluant la douleur toutes les heures durant les 6 heures suivant la première prise montrait une efficacité antalgique supérieure de l'ibuprofène en comparaison du paracétamol (Lala et coll., 2000). Dans une synthèse analysant les effets antalgiques de différentes molécules pour l'odynophagie, les deux antalgiques (AINS et paracétamol) sont recommandés en soulignant l'insuffisance de données (Thomas et coll., 2000).

Il n'existe aucune publication sur l'efficacité antalgique des AINS dans les autres infections ORL de l'enfant (otites externes, adénites, rhinosinusites,...).

En conclusion, on manque de données établies par les preuves sur le traitement de la douleur par les AINS dans les infections ORL, et des études prospectives contrôlées sont encore nécessaires sur ce sujet.

**Tableau 1. AINS disposant d'une AMM chez l'enfant selon l'âge (au-dessous de 15 ans).**

<b>Ibuprofène</b>	Solution buvable Cp 100/200 mg Cp 400 mg	3 mois 6 ans 10-12 ans ou 40 kg
<b>Kétoprofène</b>	Sirop Cp 25 mg, 50 mg IV	6 mois 15 ans 15 ans
<b>Acide tiaprofénique</b>	Cp 100 mg Cp 200 mg	4 ans ou 15 kg
<b>Acide niflumique</b>	Suppositoires 400 mg Gélules 250 mg	6 mois 12 ans



<b>Diclofénac</b>	Cp 25 mg	6 ans
	Cp 50 mg	12 ans ou 35 kg
<b>Naproxène</b>	Cp 250 mg, 275 mg	6-8 ans ou 25 kg

La forme suppositoire a une toxicité locale d'autant plus fréquente que son utilisation est prolongée, et son rapport efficacité / effets indésirables est d'intérêt moyen (HAS 2011).

L'aspirine n'est pas présentée dans ce tableau : elle est autorisée officiellement à partir de trois mois mais reste un médicament de dernière intention en raison des effets indésirables.

L'indométacine, les oxicams et les coxibs peuvent être utilisés au-delà de l'âge de 15 ans.

En pratique c'est l'ibuprofène qui est le plus utilisé chez l'enfant.

### La fièvre n'est pas un objectif de traitement prioritaire

Le traitement de la fièvre n'est pas un objectif thérapeutique prioritaire. Ce point a été clarifié en 2005 par une mise au point de l'AFSSAPS sur la « Prise en charge de la fièvre chez l'enfant » téléchargeable sur le site de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) à l'adresse [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr). Les principaux éléments de cette mise au point sont les suivants :

- La fièvre n'est qu'un symptôme qui ne doit pas faire peur ;
- Elle n'entraîne que très rarement des complications :
  - Il n'existe aucune donnée en faveur d'un effet préventif du traitement antipyrétique sur les convulsions hyperthermiques ;
  - Seules les poussées supérieures à 41°C peuvent entraîner une défaillance polyviscérale ;
- Un traitement est cependant recommandé en cas de fièvre supérieure à 38,5°C associée à un inconfort (céphalées, courbatures, ...), afin de réduire celui-ci.
- Les médicaments ne viennent qu'après les premières mesures: découvrir et faire boire l'enfant; aérer la pièce ;
- Il n'existe pas de différence démontrée d'effet antipyrétique entre le paracétamol et l'ibuprofène selon cette recommandation de 2005. Cependant, les trois méta-analyses effectuées sur ce sujet concluent à une petite supériorité de l'ibuprofène (Perrott et coll., 2004;Goldman et coll., 2004; Pierce and Voss, 2010: pour cette dernière étude, effet 4h après la prise). La HAS a publié en octobre 2016 une fiche mémo sur la prise en charge de la fièvre de l'enfant (HAS, 2016). Celle-ci conseille, si un médicament est nécessaire pour soulager l'inconfort lié à la fièvre, de choisir entre paracétamol, ibuprofène ou kétoprofène.

### **RPC n°2. Indications des AINS dans les infections ORL pédiatriques en fonction du niveau de douleur.**

Dans les infections ORL pédiatriques courantes non compliquées (otites moyennes aiguës, angines, rhinopharyngites, sinusites maxillaires), les indications des antalgiques et leur choix dépendent du niveau de douleur (voir en Annexe2 les échelles de la douleur chez l'enfant) (Grade A):

- En cas de douleur de faible intensité (EVA <3 ou EVENDOL <4), il est recommandé de ne rien prescrire ou de prescrire du paracétamol seul si besoin
- En cas de douleur d'intensité moyenne (EVA entre 3 et 5 ou EVENDOL entre 4 et 7), il est recommandé de prescrire du paracétamol en première intention, complété par de l'ibuprofène en cas d'insuffisance de cette première molécule (ordonnance évolutive).
- En cas de douleur modérée à intense (EVA entre 5 et 7 ou EVENDOL entre 7 et 10), ou résistant au paracétamol, les AINS sont recommandés en association avec le paracétamol (HAS 2016)

- Lorsqu'ils sont associés, paracétamol et ibuprofène sont idéalement pris simultanément toutes les 6 heures. Ils peuvent aussi être administrés en alternance toutes les 3 heures (chaque molécule devant être prise toutes les 6 heures), ce qui augmente toutefois les risques d'oublis de prise médicamenteuse.
- En cas de douleur intense à sévère (EVA  $\geq 7$  ou EVENDOL  $\geq 10$ ), ou résistant à l'association paracétamol ibuprofène, l'administration d'une ou deux doses orales de morphinique (morphine orale, ou tramadol au-dessus de 3 ans) est recommandée en association, selon la HAS (2016).
- L'objectif est toujours d'obtenir une douleur faible (EVS  $< 3$  ou EVENDOL  $< 4$ ).
- Dans le cas spécifique des OMA avec douleurs intenses à sévères, l'option classique de proposer une paracentèse (synonyme : myringotomie) à titre antalgique n'est pas étayée par les données de la littérature.

### **Argumentaire**

Cette recommandation découle des études comparant l'effet antalgique de l'ibuprofène et du paracétamol, citées dans l'argumentaire de la recommandation n°1.

Évaluer la douleur c'est comprendre au plus près ce que l'enfant éprouve. Évaluer nécessite de se mettre en relation, de communiquer de façon chaleureuse (avec l'enfant et ses parents, et entre soignants), d'observer, dans une communication bienveillante, empathique, en instaurant un partenariat. Ensuite vient l'utilisation d'un outil de mesure. Si l'enfant comprend et peut répondre, l'échelle de visages ou l'EVA pédiatrique ou l'échelle numérique sont recommandées. Chez les plus jeunes, on aura recours à un score comportemental tel que l'EVENDOL (voir l'Annexe 2). Attention aux enfants « trop calmes » : immobilité, retrait, apparent refuge dans le sommeil, prostration, peuvent « masquer » la douleur : il s'agit en fait de douleur souvent intense et installée (Fournier-Charrière et coll., 2015).

Concernant la justification de l'association paracétamol - ibuprofène, il est recommandé de toujours associer des antalgiques de mécanismes d'action différents ou complémentaires (analgésie multimodale ou dite « balancée »). Ainsi, ajouter l'ibuprofène au paracétamol si le premier ne suffit pas paraît une recommandation raisonnable, même si les preuves d'efficacité supplémentaire sont faibles (tendance à une amélioration du confort) (Pursell et coll., 2011; Pereira et coll., 2012; Wong et coll., 2014). En pratique cela requiert une éducation thérapeutique des parents, qui ont généralement tendance à donner le moins possible d'antalgiques, comme cela a été largement démontré en postopératoire de l'amygdalectomie.

Concernant les modalités d'association paracétamol ibuprofène, la prise simultanée est recommandée. Une administration alternée toutes les 3 heures est acceptable mais plus difficile à mettre en pratique chez les parents avec des risques d'oubli de prise. Chaque molécule doit être administrée toutes les 6 heures pour entretenir le taux sérique. Une alternance toutes les 6 heures est à éviter car les prises de chaque molécule seraient trop distantes l'une de l'autre en comparaison de la demi-vie plasmatique de ces deux antalgiques (1 à 2 heures pour l'ibuprofène et 2 heures pour le paracétamol).

Concernant la prise supplémentaire de morphinique si la douleur n'est pas contrôlée, l'attention doit être attirée sur les situations d'obstruction des voies aériennes supérieures, y compris avec le tramadol (Orliaguet et coll., 2015), du fait d'un risque potentiel de dépression respiratoire chez ces enfants-là. La HAS recommande une ou deux prises de morphine à faible dose (0,1mg/kg/prise) en cas de douleur non contrôlée, en particulier pour les otites hyperalgiques (HAS, 2016).

**Tableau 2. Posologies et galénique des principaux antalgiques utilisables par voie orale.**

Molécule antalgique	Posologie	Galénique
Paracétamol	60 mg/kg/j en 4 prises (max. 80 mg/kg/j)	Comprimés, comprimés orodispersibles, gélules, sirop, sachets, ampoules IV et suppositoires
Ibuprofène	20 à 30 mg/kg/j en 3 ou 4 prises  2 présentations de sirop : selon la concentration, la pipette poids délivre  7,5 mg/kg (à administrer toutes les 6 heures)  10 mg/kg (à administrer toutes les 8 heures)  max. 400 mg/prise)	Comprimés, comprimés orodispersibles et sirop
Tramadol LI	1 à 2 mg/kg/prise toutes les 6 à 8 h(1) (max. 100 mg/prise)	Gouttes et comprimés
Morphine LI(2)	Posologie initiale  0,2 mg/kg/prise 6 fois par jour (max. 20 mg)  ou 0,1 mg/kg/prise pour les moins de 1 an  Dose de charge (3) de 0,4 à 0,5 mg/kg (max. 20 mg)	Comprimés et gélules LI,  gouttes et pipettes mono-doses

LI : libération immédiate.

(1) Possible augmentation de la posologie en fonction de la douleur, sans dépasser 400 mg/j.  
(2). L'adaptation des posologies se fait selon la douleur avec des augmentations par paliers de 50 %/24 h, sans dosage maximal. La posologie à atteindre est celle qui soulage la douleur sans entraîner d'effets indésirables gênants. (3). La dose de charge est réservée aux douleurs très intenses et en fonction de la situation clinique.

Le rôle antalgique de la paracétèse a fait l'objet d'une revue systématique de la littérature en 2014 (Venekamp et coll., 2014). Quatre études contrôlées randomisées étaient citées, dans lesquelles l'effet antalgique de ce geste était comparé dans 1 cas à l'absence de paracétèse et dans 3 cas à l'antibiothérapie. Aucune de ces 4 études ne concluait à un bénéfice de la paracétèse.

### **RPC n°3. Absence d'effet des AINS sur l'évolution favorable de l'infection ORL**

**Il n'existe aucune preuve d'une action des AINS sur :**

- une diminution de la durée d'évolution des symptômes infectieux (Grade A)
- la prévention de l'évolution d'une otite moyenne aiguë en otite séro-muqueuse(OSM) (Grade B)

#### ***Argumentaire***

Absence de diminution de la durée d'évolution des symptômes infectieux

Théoriquement les anti-inflammatoires, quels qu'ils soient, pourraient diminuer la durée des symptômes liés aux infections ORL. Un tel effet a été rapporté, même s'il reste controversé, avec la corticothérapie en dose unique ou en courtes cures dans certaines infections telles que les laryngites aiguës sous-glottiques (Cetinkaya et coll., 2004; Port, 2009), les pharyngites (Bullock et coll., 2003 ; Olympia et coll., 2005 ; Niland et coll., 2006) ou les phlegmons péri-amygdaliens (Ozbek et coll., 2004 ; Chau et coll., 2014). Cet effet n'a jamais été décrit pour les AINS dans le cadre des infections ORL de l'enfant, probablement parce que les posologies employées sont souvent modérées voire faibles.

#### Absence de prévention d'une évolution vers l'otite séro-muqueuse

Concernant un éventuel rôle préventif des AINS sur le passage des OMA vers les OSM, il n'existe que quelques faibles arguments dans des études expérimentales animales (Diven et coll., 1995 ; Cutler et coll., 2006 ; Cho et coll., 2007 ; Aynali et coll., 2011) mais aucune donnée clinique n'est venue étayer cette hypothèse (Abramovich et coll., 1986 ; Varsano et coll., 1989).

#### **RPC n°4. Contre-indications et limitations de prescription.**

Il est recommandé de ne pas prescrire un AINS chez l'enfant au cours des infections suivantes:

- varicelle en cours du fait de risque accru d'infections invasives à streptocoque A beta hémolytique (Grade C);
- infection ORL bactérienne sévère ou compliquée: mastoïdite aiguë extériorisée; abcès rétropharyngé, rétrostylien ou préstylien; cellulite faciale, cervicale ou cervico-médiastinale; sinusite non maxillaire; complications infectieuses diverses (labyrinthite, paralysie faciale, infection orbitaire ou intracrânienne, thrombophlébite septique, métastase septique, choc septique) (Accord professionnel) ;
- toute infection bactérienne sévère associée à l'infection ORL, en particulier pleuropulmonaire, cutanée ou des tissus mous (Grade D).

Selon les RCP, les contre-indications des AINS sont les suivantes:

- ulcère gastro-duodéal évolutif, antécédent d'ulcère peptique ;
- antécédent de saignement ou de perforation digestifs survenus sous AINS ;
- toute hémorragie en cours d'évolution ;
- antécédent d'asthme déclenché par une prise d'AINS ;
- insuffisance hépatocellulaire sévère ;
- insuffisance cardiaque sévère ;
- insuffisance rénale sévère;
- grossesse à partir du 6<sup>ème</sup> mois.

Concernant les associations médicamenteuses, il faut prendre en compte les risques de potentialisation d'effets secondaires avec un médicament à risque :

- d'ulcération digestive: autre AINS, notamment l'aspirine; corticostéroïde ;
- de saignement: aspirine à doses antiagrégantes, anticoagulant oral, antiagrégant plaquettaire, antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS);
- de déshydratation et d'insuffisance rénale : inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), diurétique, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA 2);
- d'hyperkaliémie: IEC, ARA2, héparines, ciclosporine, tacrolimus, triméthoprime, diurétiques hyperkaliémiants.

## ***Argumentaire***

### **Contre-indications et interactions médicamenteuses des AINS**

La liste des contre-indications des AINS et des précautions d'emploi, notamment en matière d'interactions médicamenteuses, est issue du document publié en 2013 par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) (ANSM, 2013).

### **AINS et varicelle**

Concernant la varicelle, en 2004, l'ANSM lançait l'alerte suivante : "La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous (ANSM, 2004). A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation de l'ibuprofène en cas de varicelle"(Communiqué de presse de l'ANSM intitulé « L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dans le traitement de la fièvre et/ou de la douleur, n'est pas recommandé chez l'enfant atteint de varicelle » téléchargeable sur internet à l'adresse <http://ansm.sante.fr>).Des cas de cellulites ou de fasciites nécrosantes à certains sérotypes de streptocoques A beta hémolytique ont en effet été signalés depuis 1995 et ont motivé plusieurs études cas-témoin (Choo et coll., 1997; Zerr et coll., 1999) et des études prospectives (Lesko et coll., 2001; Dubos et coll., 2008) qui confirment une augmentation du risque de cette complication exceptionnelle de la varicelle en cas de prise d'ibuprofène. Une étude du Groupe Français de Pharmacovigilance suggère également une association fasciite nécrosante – varicelle – AINS (Souyri et coll., 2008). L'analyse de la cohorte de 3 millions de patients suivis par 300 médecins généralistes en Grande-Bretagne a montré en 10 ans 386 cas d'infection cutanée sévère (dont 7 fasciites) sur 140111 varicelles dont 3% avaient pris de l'ibuprofène (ou un autre AINS) contre 0,6% chez 2402 témoins (RR 4,9) (Mikaeloff et coll., 2008).

### **AINS et infections bactériennes en dehors d'un contexte de varicelle**

Il n'existe aucune étude dans la littérature démontrant une possible majoration par les AINS du risque d'évolution infectieuse défavorable chez des enfants présentant une infection ORL.

Chez l'adulte, dans une étude multicentrique française comparant 143 patients avec angine non compliquée et 120 cas de phlegmons périamygdaliens compliquant une angine, l'automédication préalable par des AINS était plus fréquente dans le groupe des phlegmons (p=0,01), de même que le tabagisme et le sexe masculin (Lepelletier et coll., 2016).

Concernant les infections bactériennes non-ORL pédiatriques, dans une étude de 2002 portant sur 540 enfants hospitalisés pour pneumopathies bactériennes communautaires, la prise d'ibuprofène était plus fréquente chez ceux dont la pneumopathie était compliquée d'empyème (Byington et coll., 2002). De manière similaire, dans une étude prospective récente incluant 160 enfants hospitalisés pour pneumonie, les patients qui ont développé un empyème avaient reçu plus fréquemment de l'ibuprofène avant l'hospitalisation (82 vs 46,2 %) (OR 1,94, IC 97,5 % 0,80-3,18) (Elemraid et coll., 2015). Dans une étude pédiatrique cas – témoin portant sur 38 infections invasives variées à streptocoque du Groupe A dont la localisation n'était pas précisée, comparées à 78 cas témoins d'enfants indemnes de toute affection, l'une des différences était la plus grande fréquence d'utilisation récente d'AINS dans le groupe des infections à streptocoques (Factor et coll., 2005).Notons que cette étude recelait un biais évident puisque les symptômes présentés par les enfants du groupe infecté (fièvre,

douleur) pouvaient tout à fait expliquer leur prise plus fréquente d'AINS par rapport aux patients du groupe témoin indemnes de toute pathologie. Une étude monocentrique prospective non comparative a colligé 16 cas d'infections pédiatriques sévères dont 3 adénophlegmons et 5 abcès rétro- ou latéropharyngés chez des enfants ayant pris des AINS dans les 15 jours précédant leur hospitalisation (Leroy et coll., 2010). Le score de Naranjo, questionnaire utilisé pour évaluer la probabilité qu'une réaction indésirable à un médicament est réellement imputable à ce médicament, était de 2,5, ce qui correspond à un effet secondaire possible (scores  $\geq 9$  : imputabilité certaine ; 5 à 8 : imputabilité probable ; 1 à 4 : imputabilité possible ; 0 : imputabilité improbable). Cette étude n'apportait donc aucun argument pour ou contre l'implication des AINS dans les infections pédiatriques sévères.

Concernant les infections bactériennes non-ORL adultes, dans une étude prospective monocentrique française portant sur 267 patients atteints de cellulites odontogènes, la prise d'AINS n'était pas corrélée à la sévérité de l'infection (Nicot et coll., 2014). Une revue de la littérature de 2003 incluant 5 études prospectives conclut à l'absence de corrélation démontrée entre AINS et fasciites nécrosantes à streptocoque du Groupe A (Aronoff et Bloch, 2003). Dans une étude rétrospective monocentrique française récente portant sur 90 adultes admis en réanimation ou en unité de soins continus pour pneumopathie communautaire sévère, il était observé que le sous-groupe de patients ayant pris des AINS avant leur hospitalisation étaient plus jeunes, avaient moins d'antécédents à risque, et que malgré le fait que leur tableau clinique à leur arrivée était de sévérité semblable à celui des patients non exposés aux AINS, leur pneumopathie se compliquait plus fréquemment de pleurésies purulentes et de cavitation (Voiriot et coll., 2011). Ce résultat est à rapprocher de celui exposé ci-dessus dans l'étude pédiatrique de Elemraid et coll. (2015).

Il faut bien souligner concernant toutes ces études que l'association entre infection bactérienne sévère observée et prise préalable d'AINS ne signifie pas relation causale. En statistique, corrélation ne veut pas dire cause. Notamment, un biais possible est que les patients ayant reçu des AINS sont ceux dont les infections étaient initialement les plus sévères, la sévérité infectieuse étant souvent corrélée à l'intensité de la douleur et de la fièvre. En dehors du contexte particulier de la varicelle, des études prospectives menées sur de larges cohortes seront donc nécessaires pour affirmer ou infirmer l'hypothèse d'une possible aggravation de l'évolution de certaines infections par les AINS, qu'elles soient ORL ou non. Quoi qu'il en soit, il est probable que les AINS puissent atténuer les signes révélateurs de telles complications infectieuses, retardant ainsi leur diagnostic. Pour cette raison, le présent travail recommande de ne pas prescrire d'AINS dans les infections ORL ou non-ORL sévères (RPC n°4), de suspendre le traitement en cas de tableau clinique infectieux inhabituel par sa durée (voir RPC n°9) ou par sa symptomatologie (RPC n°7), et de limiter la durée de prescription des AINS dans les infections ORL banales non compliquées à 72h (RPC n°9). L'argumentaire des recommandations de la fiche Mémo de l'HAS sur les antalgiques chez l'enfant (HAS 2016) tire les mêmes conclusions. La recommandation selon laquelle il est conseillé de ne pas prescrire des AINS en cas d'infection sévère, en particulier pleuro-pulmonaire et cutanée ou des tissus mous, repose sur le document « Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens » (ANSM, 2013) et sur l'argumentaire des recommandations de la fiche mémo de l'HAS « Prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant : alternatives à la codéine » (HAS, 2016).

#### AINS et infections virales

Dans une étude prospective randomisée ayant consisté à induire une virose ORL par inoculation de rhinovirus de type 2 par voie nasale chez 60 adultes volontaires sains, l'ibuprofène, contrairement à l'aspirine et au paracétamol, ne modifiait ni la concentration d'anticorps sériques ni l'évolution clinique de la virose (Graham et coll., 1990).

#### Posologie de l'ibuprofène et effets anti-inflammatoires

Les posologies d'ibuprofène recommandées à titre antalgique (voir tableau 1) sont de 20 à 30 mg/kg/j. Au-delà de cette posologie, des effets anti-inflammatoires sont observés (Walson et Mortensen, 1989).

#### Infections ORL sévères

Les sinusites non maxillaires, donc ethmoïdales, frontales ou sphénoïdales, ont été incluses dans la liste des infections ORL sévères du fait de leurs fréquentes complications (0,7%) orbitaires ou endocrâniennes (Sedaghat et coll., 2014)(voir aussi Annexe 3).

NB. Un paragraphe sur les données expérimentales concernant AINS, défenses immunitaires et infections est disponible dans le paragraphe de l'Annexe 4 consacré aux effets secondaires des AINS.

#### **RPC n°5. Examens complémentaires avant instauration du traitement.**

Aucun examen complémentaire spécifique n'est nécessaire avant l'instauration d'un traitement par AINS chez un enfant souffrant d'une infection ORL (Accord professionnel).

##### ***Argumentaire***

Cette recommandation repose sur un avis d'experts.

#### **RPC n°6. Information du patient et de ses parents.**

Les risques de complications sévères liées aux AINS sont réduits par une bonne information du patient ou de ses parents sur les risques de ce traitement et sur la conduite à tenir en cas de symptômes compatibles avec une telle complication (Accord professionnel).

##### ***Argumentaire***

Cette recommandation repose sur un avis d'experts, et est également mentionnée par la HAS (HAS, 2016). Les parents sont invités à reconsulter si les symptômes persistent ou si des éléments nouveaux apparaissent.

Si un morphinique est ajouté, les signes de surdosage doivent aussi être expliqués aux parents.

#### **RPC n°7. Surveillance du patient.**

La surveillance d'un enfant traité par AINS dans le cadre d'une infection ORL pédiatrique est clinique. Le traitement doit être suspendu dans les situations suivantes (Grade A):

- tableau infectieux inhabituel par sa durée ou par sa symptomatologie, faisant craindre une complication;
- épigastralgies ou autres symptômes digestifs;
- rash cutané, lésions muqueuses ou toute autre manifestation d'hypersensibilité ;
- signes d'aggravation ou apparition d'une cardiopathie;
- déshydratation.

## **Argumentaire**

### **Étude des publications d'effets indésirables chez l'enfant**

#### Surveillance des effets indésirables infectieux

Voir l'argumentaire de la RPC n°4.

#### Surveillance des effets indésirables digestifs (voir aussi l'Annexe 4)

Les complications digestives sévères (ulcères, perforations, hémorragies) ne s'accompagnent pas toujours de signes annonciateurs et peuvent survenir à tout moment au cours d'un traitement par AINS. La survenue d'épigastalgies ou d'autres symptômes digestifs impose l'arrêt du traitement. De grandes études épidémiologiques ont comparé les effets indésirables de l'ibuprofène et du paracétamol prescrits pour fièvre ou douleur:

- Une étude ouverte, incluant 30144 enfants, n'a pas retrouvé d'hémorragie digestive (Ashraf et coll., 1999);
- L'étude randomisée de Lesko incluant 84192 enfants, dont les 2/3 sous ibuprofène, a retrouvé 4 cas d'hémorragie digestive dans ce groupe, permettant de chiffrer le risque de saignement à 7,2/100000 (IC 95%: 2-18) pour les enfants sous ibuprofène, différence cependant non significative avec les enfants sous paracétamol (p=0,31) (Lesko et coll., 1995)
- Une méta-analyse pédiatrique conclut à l'absence de différences d'effets indésirables gastro-intestinaux entre ibuprofène, paracétamol et placebo (Southey et coll., 2009)
- L'étude des centres gastroentérologiques pédiatriques français, portant sur 177 enfants avec hémorragie digestive haute, a confirmé que la majorité des hémorragies digestives de l'enfant surviennent sous AINS, tout en insistant sur le risque faible (Grimaldi et coll., 2010).

L'association à un inhibiteur de la pompe à protons n'est pas recommandée par l'ANSM pour les cures courtes d'AINS chez l'enfant (ANSM).

#### Surveillance des effets indésirables rénaux (voir aussi l'Annexe 4)

De très rares cas d'insuffisance rénale aiguë sous AINS sont rapportés. Dans l'étude incluant 84192 enfants traités par ibuprofène ou paracétamol (Lesko et coll., 1995) comme dans celle incluant 30144 enfants (Ashraf et coll., 1999), aucun cas d'insuffisance rénale n'est survenu. Une méta-analyse pédiatrique conclut à l'absence de différences d'effets indésirables rénaux entre ibuprofène, paracétamol et placebo (Southey et coll., 2009). Une étude portant sur 288 enfants hospitalisés pour fièvre a montré que les effets sur la fonction rénale sont extrêmement faibles, décrits comme équivalents à ceux du paracétamol (Lesko et coll., 1997). Cette complication, de type glomérulopathie fonctionnelle le plus souvent, est favorisée par la déshydratation. Elle est probablement sous diagnostiquée si la diurèse est conservée, mais reste tout à fait exceptionnelle (des cas cliniques sont publiés) et réversible (Autret-Leca et coll., 2007).

Des cas encore plus rares de néphropathie immuno-allergique ont également été rapportés (Ulinski et coll., 2004; John et coll., 2007). Une étude rétrospective récente portant sur une large cohorte d'enfants âgés de 0 à 12 ans confirme que le risque d'atteinte rénale aiguë après prise d'ibuprofène est exceptionnel (Yue et coll., 2014). Ce risque semble légèrement majoré en cas d'association ibuprofène paracétamol.

#### Surveillance des effets indésirables cardiovasculaires (voir aussi l'Annexe 4)

Une surveillance est requise chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée. Des cas de rétention



hydrosodée et d'œdème ont été rapportés lors de traitement par AINS. Il est recommandé d'être attentif à toute aggravation de l'état clinique chez les patients ayant des antécédents de maladie coronarienne (cette recommandation concerne bien sûr avant tout des patients adultes). Toute manifestation clinique évocatrice de l'aggravation ou de l'apparition d'une pathologie cardio-vasculaire sous AINS impose l'arrêt du traitement et une réévaluation de la pertinence de l'indication dans la pathologie traitée.

#### Surveillance d'éventuelles manifestations cutanées non infectieuses (voir aussi l'Annexe 4)

Tous les AINS sont susceptibles d'entraîner des réactions cutanées graves, parfois fatales, à type de dermatite exfoliatrice, de syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell (épidermolyses bulleuses). Ces réactions surviennent le plus souvent durant le premier mois de traitement. Le traitement doit être arrêté dès la survenue de rash cutané, de lésions muqueuses ou de toute autre manifestation d'hypersensibilité. Ces effets indésirables sont tout à fait exceptionnels.

#### Surveillance d'éventuelles manifestations asthmatiques

Des études de cohortes portant sur de larges populations (Ashraf et coll., 1999 ; Lesko et coll., 1995) suggèrent une légère diminution de l'incidence des crises d'asthme chez les enfants recevant de l'ibuprofène. De même, dans une série de 1879 enfants asthmatiques traités par ibuprofène ou paracétamol pour fièvre, une légère baisse du nombre de consultations pour asthme était constatée (RR 0,56) (Lesko et coll., 2002). Une méta-analyse pédiatrique conclut à l'absence de différences d'incidence de crises d'asthme entre ibuprofène, paracétamol et placebo (Southey et coll., 2009).

#### Surveillance d'éventuels saignements (voir aussi l'Annexe 4, paragraphe 7).

Le risque de saignement (compte-tenu d'un effet modeste sur l'agrégation plaquettaire) a été étudié essentiellement après amygdalectomie, car longtemps mis en avant pour éviter la prescription en post-opératoire. Une synthèse publiée en 2013 (36 études, incluant 1 747 enfants et 1446 adultes) (Riggin et coll., 2013) et une méta-analyse de la Cochrane Collaboration (15 études incluant 1101 enfants) (Lewis et coll., 2013) concluent que cette complication rare de l'amygdalectomie (0,5 à 3 % des enfants opérés) n'est pas influencée par l'utilisation d'AINS. Les restrictions d'emploi de la codéine, à cause du risque d'apnée post-opératoire après prise de morphinique (Racoosin et coll., 2013; Orliaguet et coll., 2015) ont amené à de nouvelles recommandations de la Société Française d'ORL en 2014 faisant de l'ibuprofène, comme dans de nombreux autres pays, l'antalgique de première ligne pour traiter cette douleur post-opératoire sévère (Constant et coll., 2014). Notons cependant qu'une récente étude rétrospective nord-américaine a relancé la controverse en observant 3,8% d'hémorragies secondaires dans le groupe traité par ibuprofène contre 1,1% dans l'autre groupe ( $p < 0,0001$ ) (D'Souza et coll., 2015). Depuis, quatre études comportant de larges cohortes de patients (jusqu'à 6000 enfants inclus) ont confirmé l'absence de majoration du risque hémorragique après amygdalectomie par l'ibuprofène (Mattos et coll., 2014 ; Syed et coll., 2015 ; Liu et coll., 2015 ; Pfaff et coll., 2016). Notons par ailleurs que le risque hémorragique n'a jamais été prouvé non plus dans d'autres contextes opératoires ou traumatiques.

En conclusion les effets indésirables chez l'enfant sont connus, à surveiller, mais rares, comme le confirme une récente revue de synthèse de la littérature concernant les prescriptions courtes d'AINS en pédiatrie comme traitement de la fièvre (Kanabar, 2014).

Celle-ci conclut que le profil de sécurité d'emploi de l'ibuprofène est superposable à celui du paracétamol en dehors des situations médicales complexes : « The data suggest that these agents have similar safety profiles in this setting and in the absence of underlying health issues ».

#### **RPC n°8. Choix des molécules, formes galéniques**

- L'ibuprofène (AMM à partir de 3 mois) et le kétoprofène (AMM à partir de 6 mois) ont une présentation en sirop particulièrement adaptée à l'enfant (Grade B);
- Les données de la littérature en infectiologie pédiatrique concernent essentiellement l'ibuprofène;
- Les suppositoires ne sont pas recommandés en dehors de difficultés d'administration orale (refus de l'enfant, dysphagie ou odynophagie majeures, vomissements)(Accord professionnel).

#### **Argumentaire**

Ces recommandations de déconseiller la voie rectale découlent des données rappelées en Annexe 4.

Même si la prise rectale des AINS semble tout à fait acceptable sur le plan pharmacodynamique (Kokki et coll., 2005 ; Kyllönen et coll., 2005), en pratique, le seul AINS disponible en suppositoire pédiatrique est l'acide niflumique ; or la biodisponibilité de l'acide niflumique pris par voie rectale est faible et aléatoire, faisant déconseiller cette voie d'administration pour cette molécule (Becker et coll., 1983 ; Recommandations de Bonnes Pratiques de l'AFSSAPS de juin 2009 sur « La prise en charge médicamenteuse de la douleur aiguë et chronique chez l'enfant ». [http://www.pediadol.org/IMG/pdf/Afssaps\\_reco.pdf](http://www.pediadol.org/IMG/pdf/Afssaps_reco.pdf)).

Quoi qu'il en soit, chez l'enfant, quel que soit le produit considéré, la voie orale est préférée à la voie rectale lorsque ces deux voies d'administration sont d'efficacité équivalente car cette seconde voie est en moyenne psychologiquement moins bien acceptée par l'enfant ou par ses parents (Jannin et coll., 2014).

En France l'ibuprofène n'est pas disponible par voie rectale. L'utilisation de la voie rectale des AINS se réduit donc aux suppositoires de diclofénac, à partir de 4 ans, si la voie orale n'est pas utilisable<sup>1</sup>.

L'acide acétylsalicylique, bien qu'utilisable dès l'âge de 3 mois, n'est plus utilisé depuis plusieurs années en pédiatrie car ce médicament a été suspecté d'augmenter la survenue de syndrome de Reye chez des enfants présentant une varicelle ou un syndrome grippal (voir l'alerte de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ANSM intitulée « Syndrome de Reye et Aspirine » et publiée le 25/10/2002 sur le site internet de l'ANSM à l'adresse [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)).

#### **RPC n° 9. Durée de traitement**

Afin de minimiser les risques d'effets secondaires des AINS, la durée de leur prescription doit être limitée. Dans le cadre des infections ORL de l'enfant, au cours desquelles l'objectif des AINS est antalgique, ceux-ci doivent être arrêtés dès disparition de la douleur. Celle-ci doit intervenir dans les 72h au maximum. Au-delà de cette durée, la persistance de la douleur doit faire rechercher une complication et suspendre les AINS (Accord professionnel).

<sup>1</sup> Mais une rupture de stock voire un arrêt de commercialisation a été signalé courant 2016.

### **Argumentaire**

Il n'y a pas de preuve dans la littérature d'une corrélation entre durée du traitement par AINS et risques d'effets secondaires ou d'évolution infectieuse défavorable (voir également l'argumentaire de la RPC N°4 concernant AINS et risques infectieux). La limitation à 72h de la durée maximale d'utilisation des AINS dans les infections ORL de l'enfant est donc une précaution. Les recommandations d'utilisation des AINS publiées en 2013 par l'ANSM et les recommandations de la fiche Mémo de l'HAS sur les antalgiques en pédiatrie (HAS 2016) recommandent également une durée courte de prescription.

### **BIBLIOGRAPHIE**

Abramovich S, O'Grady J, Fuller A, MacKinnon M, Lavelle R. Naproxen in otitis media with effusion. *J Laryngol Otol* 1986;100:263-6.

Ali S, Drendel AL, Kircher J, Beno S. Pain management of musculoskeletal injuries in children: current state and future directions. *Pediatr Emerg Care* 2010; 26: 518-24.

ANSM. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Communiqué de presse intitulé « L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dans le traitement de la fièvre et/ou de la douleur, n'est pas recommandée chez l'enfant atteint de varicelle ». 2004. Fichier téléchargeable sur internet à l'adresse <http://ansm.sante.fr> (adresse complète : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/L-utilisation-d-anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-dans-le-traitement-de-la-fièvre-et-ou-de-la-douleur-n-est-pas-recommandee-chez-l-enfant-atteint-de-varicelle>).

ANSM. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens. 2013. Fichier téléchargeable sur internet à l'adresse <http://ansm.sante.fr> ; Adresse complète : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/53960970b52f1b0c30da77518e8c86d7.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/53960970b52f1b0c30da77518e8c86d7.pdf)

Ashraf E, Ford L, Geetha R, Cooper S. Safety profile of ibuprofen suspension in young children. *Inflammopharmacology* 1999; 7: 219-25.

Autret-Leca E, Bensouda-Grimaldi L, Goldwirth L, Jonville-Bera AP. Anti-inflammatoires non stéroïdiens et analgésie post-opératoire : encore des controverses. *Arch Pediatr* 2007, 14: 955-57.

Aynali G, Yarikta<sup>o</sup> M, Yasan H, Karahan N, Ba<sup>o</sup>pinar S, Tüz M, Gümü<sup>o</sup> S. The effects of methylprednisolone, montelukast and indomethacine in experimental otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011; 75: 15-9.

Aronoff DM1, Bloch KC. Assessing the relationship between the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and necrotizing fasciitis caused by group A streptococcus. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(4):225-35.

Bailey E, Worthington HV, van Wijk A, Yates JM, Coulthard P, Afzal Z. Ibuprofen and/or paracetamol (acetaminophen) for pain relief after surgical removal of lower wisdom teeth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 12. Art. No.: CD004624.

Becker P, James R, Weber M. Concentrations plasmatiques de quelques anti-inflammatoires non stéroïdiens, après administration rectale unique chez le volontaire sain. *Acta Therapeutica* 1983 ; 9 : 333-341.

Berberich FR, Schechter NL. Pediatric office pain: crying for attention. *Pediatrics* 2012; 129(4): e1057-9.

Bertin L, Pons G, d'Athis P, Lasfargues G, Maudelonde C, Duhamel JF, Olive G. Randomized, double-blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children. *J Pediatr* 1991; 119: 811-4.

Bertin L, Pons G, d'Athis P, Duhamel JF, Maudelonde C, Lasfargues G, Guillot M, Marsac A, Debregeas B, Olive G. 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: 387-92.

Bulloch B, Kabani A, Tenenbein M. Oral dexamethasone for the treatment of pain in children with acute pharyngitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Emerg Med* 2003; 41: 601-8.

Byington CL, Spencer LY, Johnson TA, Pavia AT, Allen D, Mason EO, Kaplan S, Carroll KC, Daly JA, Christenson JC, Samore MH. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 434-40.

Cetinkaya F, Tüfekçi BS, Kutluk G. A comparison of nebulized budesonide, and intramuscular, and oral dexamethasone for treatment of croup. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004; 68: 453-6.

Chau JK, Seikaly HR, Harris JR, Villa-Roel C, Brick C, Rowe BH. Corticosteroids in peritonsillar abscess treatment: a blinded placebo-controlled clinical trial. *Laryngoscope* 2014; 124: 97-103.

Cho JG, Lee ES, Woo JS, Lee HM, Jung HH, Hwang SJ, Chae SW. Expressions of cyclooxygenase 1 and 2 in endotoxin-induced otitis media with effusion in the rat. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007; 71: 101-6.

Choo PW, Donahue JG, Platt R. Ibuprofen and skin and soft tissue superinfections in children with varicella. *Ann Epidemiol* 1997; 7: 440-5.

Clark E, Plint AC, Correll R. A randomized, controlled trial of acetaminophen, ibuprofen, and codeine for acute pain relief in children with musculoskeletal trauma. *Pediatrics* 2007; 119: 460-7.

Constant I, Ayari Khalfallah S, Brunaud A, Deramoudt V, Fayoux P, Giovanni A, Mareau C, Marianowski R, Michel J, Mondain M, Paganelli A, Pondaven S, Schultz P, Treluyer JM,

Wood C, Nicolas R; SFORL Work Group. How to replace codeine after tonsillectomy in children under 12 years of age? Guidelines of the French Oto-Rhino-Laryngology--Head and Neck Surgery Society (SFORL). *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2014; 131: 233-8. Texte également publié en français par les mêmes auteurs : *Ann Fr ORL et pathologie cervico-brachiale*, 2014, 131 : 217-222.

Cutler JL, Wall M, Labadie RF. Effects of ototopic steroid and NSAIDS in clearing middle ear effusion in an animal model. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 135: 585-9.

Das RR, Panigrahi I, Naik SS. The effect of prophylactic antipyretic administration on post-vaccination adverse reactions and antibody response in children: a systematic review. *PLoS One*. 2014; 9(9): e106629.

Damoiseaux RA, van Balen FA, Hoes AW, Verheij TJ, de Melker RA. Primary care based randomised, double blind trial of amoxicillin versus placebo for acute otitis media in children aged under 2 years. *BMJ* 2000; 320 (7231): 350-4.

Derry CJ, Derry S, Moore RA. Single dose oral ibuprofen plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6. Art. No.: CD010210.

Diven WF, Evans RW, Alper C, Burckart GJ, Jaffe R, Doyle WJ. Treatment of experimental acute otitis media with ibuprofen and ampicillin. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995; 33: 127-39.

Graham NM, Burrell CJ, Douglas RM, DeBelle P, Davies L. Adverse effects of aspirin, acetaminophen, and ibuprofen on immune function, viral shedding, and clinical status in rhinovirus-infected volunteers. *J Infect Dis* 1990; 162(6): 1277-82.

D'Souza JN, Schmidt RJ, Xie L, Adelman JP, Nardone HC. Postoperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of bleeding in pediatric intracapsular tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015; 79: 1472-6.

Dubos F, Hue V, Grandbastien B, Catteau B, Martinot A. Bacterial skin infections in children hospitalized with varicella: a possible negative impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs? *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 26-30.

Elemraid MA, Thomas MF, Blain AP, Rushton SP, Spencer DA, Gennery AR, et coll. North East of England Pediatric Respiratory Infection Study Group Newcastle upon Tyne, UK. Risk factors for the development of pleural empyema in children. *Pediatr Pulmonol* 2015; 50: 721-6.

Factor SH, Levine OS, Harrison LH, Farley MM, McGeer A, Skoff T, Wright C, Schwartz B, Schuchat A. Risk factors for pediatric invasive group A streptococcal disease. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1062-6.

Fournier-Charrière E, Tourniaire B et le groupe Pédiadol. *Douleur de l'enfant, l'essentiel, un guide de poche*. 2015. Éditions Pédiadol, Paris, 86 pages.

Goldman RD, Ko K, Linett LJ, Scolnik D. Antipyretic efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 146-50.

Grimaldi-Bensouda L, Abenhaim L, Michaud L, Mouterde O, Jonville-Bera AP, Giraudeau B, et coll. Clinical features and risk factors for upper gastrointestinal bleeding in children: a case-crossover study. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 831-7.

Haas H, Lorrot M, Hentgen V, Cohen R, Grimprel E. Antibiotherapy of severe ENT infections in children: complicated sinusitis. Antibiothérapie des infections ORL sévères du nourrisson et de l'enfant : sinusites aiguës compliquées. *Arch Ped* 2013; 20 Suppl 3:e5-9.

Commission de la transparence. Avis. Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2005 (JO du 25 octobre 2007). 05 janvier 2011. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/nifluril\\_-\\_ct-8641.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/nifluril_-_ct-8641.pdf).

HAS. Fiche Mémo: Prise en charge de la fièvre chez l'enfant. Octobre 2016. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2674284/fr/prise-en-charge-de-la-fievre-chez-l-enfant](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2674284/fr/prise-en-charge-de-la-fievre-chez-l-enfant).

HAS. Fiche Mémo: Prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant : alternatives à la codéine. Janvier 2016. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2010340/fr/prise-en-charge-medicamenteuse-de-la-douleur-chez-l-enfant-alternatives-a-la-codeine](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2010340/fr/prise-en-charge-medicamenteuse-de-la-douleur-chez-l-enfant-alternatives-a-la-codeine).

HAS. Contenu métier DataSet. Antibiothérapie des infections respiratoires hautes. Juillet 2015. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-02/dataset\\_contenu\\_metier\\_infections\\_respiratoires\\_hautes.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-02/dataset_contenu_metier_infections_respiratoires_hautes.pdf).

Hentgen V, Lorrot M, Haas H, Cohen R, Grimprel E. Antibiotherapy of severe ENT infections in children: acute mastoiditis. Antibiothérapie des infections ORL sévères du nourrisson et de l'enfant : mastoidites aiguës. *Arch Ped* 2013; 20 Suppl 3:e10-3.

Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management : a qualitative review. *Br J Anaesth* 2002; 88: 199-214.

Jannin V, Lemagnen G, Gueroult P, Larroure D, Tuleu C. Rectal route in the 21st Century to treat children. *Adv Drug Deliv Rev* 2014;73:34-49.

John CM, Shukla R, Jones CA. Using NSAID in volume depleted children can precipitate acute renal failure. *Arch Dis Child* 2007; 92: 524-6.

Kanabar D. A practical approach to the treatment of low-risk childhood fever. *Drugs R D* 2014; 14: 45-55.

Kokki H. Ketoprofen pharmacokinetics, efficacy, and tolerability in pediatric patients. *Paediatr Drugs* 2010; 12 :313-29.

Kyllönen M1, Olkkola KT, Seppälä T, Ryhänen P. Perioperative pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers after rectal administration. *Paediatr Anaesth* 2005; 15: 566-73.

Lala I, Leech P, Montgomery L, Bhagat K. Use of a simple pain model to evaluate analgesic activity of ibuprofen versus paracetamol. *East Afr Med J* 2000; 77: 504-7.

Lepelletier D, Pinaud V, Le Conte P, Bourigault C, Asseray N, Ballereau F, Caillon J, Ferron C, Righini C, Batard E, Potel G; French PTA Study Group. Peritonsillar abscess (PTA): clinical characteristics, microbiology, drug exposures and outcomes of a large multicenter cohort survey of 412 patients hospitalized in 13 French university hospitals *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36:57-63.

Leroy S, Marc E, Bavoux F, Tréluyer JM, Gendrel D, Bréart G, Pons G, Chalumeau M. Hospitalization for severe bacterial infections in children after exposure to NSAIDs: a prospective adverse drug reaction reporting study. *Clin Drug Investig* 2010; 30: 179-85.

Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA* 1995; 273: 929-33.

Lesko SM, Mitchell AA. Renal function after short-term ibuprofen use in infants and children. *Pediatrics* 1997; 100: 954-7.

Lesko SM, O'Brien KL, Schwartz B, Vezina R, Mitchell AA. Invasive group A streptococcal infection and nonsteroidal antiinflammatory drug use among children with primary varicella. *Pediatrics* 2001; 107:1108-15.

Lesko SM, Louik C, Vezina RM, Mitchell AA. Asthma morbidity after the short-term use of ibuprofen in children. *Pediatrics* 2002; 109: E20.

Lewis SR, Nicholson A, Cardwell ME, Siviter G, Smith AF. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and perioperative bleeding in paediatric tonsillectomy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 7. Art. No.: CD003591.

Liu C, Ulualp SO. Outcomes of an Alternating Ibuprofen and Acetaminophen Regimen for Pain Relief After Tonsillectomy in Children. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2015; 124: 777-81.

Lorrot M, Haas H, Hentgen V, Van Den Abbeele T, Bonacorsi S, Doit C, et al. Antibiotherapy of severe ENT infections in children: peripharyngeal abscesses. *Antibiothérapie des infections ORL sévères du nourrisson et de l'enfant : infections péripharyngées.* *Arch Ped* 2013; 20 Suppl 3:e1-4.

Mattos JL, Robison JG, Greenberg J, Yellon RF. Acetaminophen plus ibuprofen versus opioids for treatment of post-tonsillectomy pain in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014; 78: 1671-6.

Michelet D, Andreu-Gallien J, Bensalah T, Hilly J, Wood C, Nivoche Y, Mantz J, Dahmani S. A meta-analysis of the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs for pediatric postoperative pain. *Anesth Analg* 2012; 114: 393-406.

Mikaeloff Y, Kezouh A, Suissa S. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of severe skin and soft tissue complications in patients with varicella or zoster disease. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65: 203-9.

Moore RA, Derry S, Aldington D, Wiffen PJ. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2015a; 9:CD008659.

Moore RA, Derry S, Wiffen PJ, Straube S, Aldington DJ. Overview review: Comparative efficacy of oral ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) across acute and chronic pain conditions. *Eur J Pain* 2015b; 19(9): 1213-23.

Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.

Narcy P, Olive FA, Allaert FA, Reinert P. Gestion thérapeutique et évaluation objective de la douleur chez les enfants consultant pour une otite moyenne aiguë (étude Gavroche). *Médecine & Enfance*, 2005a; 25 : 686-91.

Narcy P, Olive FA, Allaert FA. Gestion thérapeutique et évaluation objective de la douleur chez les enfants consultant pour une douleur pharyngée aiguë (étude Gavroche). *Médecine & Enfance*, 2005b; 25 : 362-7.

Nicot R, Hippy C, Hochart C, Wiss A, Brygo A, Gautier S, Caron J, Ferri J, Raoul G. Do anti-inflammatory drugs worsen odontogenic cervico-facial cellulitis? *Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale* 2014; 115:e31-6.

Niland ML, Bonsu BK, Nuss KE, Goodman DG. A pilot study of 1 versus 3 days of dexamethasone as add-on therapy in children with streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 477-81.

Olympia RP, Khine H, Avner JR. Effectiveness of oral dexamethasone in the treatment of moderate to severe pharyngitis in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 278-82.

Orliaguet G, Hamza J, Couloigner V, Denoyelle F, Loriot MA, Broly F, Garabedian EN. A case of respiratory depression in a child with ultrarapid CYP2D6 metabolism after tramadol. *Pediatrics* 2015; 135: e753-5.

Ozbek C, Aygenc E, Tuna EU, Selcuk A, Ozdem C. Use of steroids in the treatment of peritonsillar abscess. *J Laryngol Otol* 2004; 118: 439-42.

Pereira GL, Dagostini JM, Pizzol Tda S. Alternating antipyretics in the treatment of fever in children: a systematic review of randomized clinical trials. *J Pediatr (Rio J)* 2012; 88: 289-96.

Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158: 521-6.

Pfaff JA, Hsu K, Chennupati SK. The Use of Ibuprofen in Posttonsillectomy Analgesia and Its Effect on Posttonsillectomy Hemorrhage Rate. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016 Sep;155(3):508-13.

Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 489-506.

Poonai N, Bhullar G, Lin K, Papini A, Mainprize D, Howard J, Teefy J, Bale M, Langford C, Lim R, Stitt L, Rieder MJ, Ali S. Oral administration of morphine versus ibuprofen to manage postfracture pain in children: a randomized trial. *CMAJ* 2014; 186: 1358-63.

Port C. Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. BET 4. Dose of dexamethasone in croup. *Emerg Med J* 2009; 26: 291-2.



Purssell E. Systematic review of studies comparing combined treatment with paracetamol and ibuprofen, with either drug alone. *Arch Dis Child* 2011; 96: 1175-9.

Racoosin JA, Roberson DW, Pacanowski MA, Nielsen DR. New evidence about an old drug-risk with codeine after adenotonsillectomy. *N Engl J Med* 2013; 368: 2155-7.

Rainsford KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology*. 2009; 17(6): 275-342.

Riggin L, Ramakrishna J, Sommer DD et al. A 2013 updated systematic review and meta-analysis of 36 randomized controlled trials : no apparent effects of non steroidal anti-inflammatory agents on the risk of bleeding after tonsillectomy. *Clin Otolaryngol* 2013 ; 38 : 115-29.

Rovers MM, Glasziou P, Appelman CL, Burke P, McCormick DP, Damoiseaux RA, Little P, Le Saux N, Hoes AW. Predictors of pain and/or fever at 3 to 7 days for children with acute otitis media not treated initially with antibiotics: a meta-analysis of individual patient data. *Pediatrics* 2007; 119(3): 579-85.

Schachtel BP, Thoden WR. A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 593-601.

Sedaghat AR, Wilke CO, Cunningham MJ, Ishman SL. Socioeconomic disparities in the presentation of acute bacterial sinusitis complications in children. *Laryngoscope* 2014; 124: 1700-6.

Siegel RM, Kiely M, Bien JP, Joseph EC, Davis JB, Mendel SG, Pestian JP, DeWitt TG. Treatment of otitis media with observation and a safety-net antibiotic prescription. *Pediatrics* 2003; 112(3 Pt 1): 527-31.

Société Française d'ORL. Recommandation pour la pratique Clinique : Complications loco-régionales des pharyngites. Texte long. 2009. <http://www.orl-France.org>.

Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Recommandation de bonne pratique : antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant. 2011. <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2011-infections-respir-hautes-argumentaire.pdf>.

Southey ER, Soares-Weiser K, Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr Med Res Opin*. 2009; 25: 2207-22.

Souyri C, Olivier P, Grolleau S, Lapeyre-Mestre M; French Network of Pharmacovigilance Centres. Severe necrotizing soft-tissue infections and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 249-55.

Syed MI, Magos TA, Singh J, Montague ML. A new analgesia regimen after (adeno) tonsillectomy in children: a pilot study. *Clin Otolaryngol*. 2015 Oct 30

Thomas M, Del Mar C, Glasziou P. How effective are treatments other than antibiotics for acute sore throat? *Br J Gen Practice* 2000, 50: 817-20.

Ulinski T, Guignon V, Dunan O, Bensman A. Acute renal failure after treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 148-50.

Varsano IB, Volovitz BM, Grossman JE. Effect of naproxen, a prostaglandin inhibitor, on acute otitis media and persistence of middle ear effusion in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989; 98: 389-92.

Venekamp RP, Damoiseaux RA, Schilder AG. Acute otitis media in children. *BMJ Clin Evid*. 2014 Sep 16; 2014.

Voiriot G, Dury S, Parrot A, Mayaud C, Fartoukh M. Nonsteroidal antiinflammatory drugs may affect the presentation and course of community-acquired pneumonia. *Chest* 2011; 139: 387-94.

Walson PD, Mortensen ME. Pharmacokinetics of common analgesics, anti-inflammatories and antipyretics in children. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17 Suppl 1:116-37.

Wong T, Stang AS, Ganshorn H, Hartling L, Maconochie IK, Thomsen AM, Johnson DW. Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. *Evid Based Child Health* 2014; 9: 675-729.

Yue Z, Jiang P, Sun H, Wu J. Association between an excess risk of acute kidney injury and concomitant use of ibuprofen and acetaminophen in children, retrospective analysis of a spontaneous reporting system. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 479-82.

Zerr DM, Alexander ER, Duchin JS, Koutsky LA, Rubens CE. A case-control study of necrotizing fasciitis during primary varicella. *Pediatrics* 1999; 103: 783-90.

## ANNEXE 1. CORRESPONDANCE ENTRE L'EVALUATION DE LA LITTÉRATURE ET LE GRADE DES RECOMMANDATIONS

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature	Force des recommandations
<b>TEXTE :</b> Argumentaire	Recommandation
<b>Niveau 1</b>	
Essais comparatifs randomisés de forte puissance	<b>Grade A</b>
Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés	
Analyse de décision basée sur des études bien menées	Preuve scientifique établie
<b>Niveau 2</b>	
Essais comparatifs randomisés de faible puissance	<b>Grade B</b>
Etudes comparatives non randomisées bien menées	
Etudes de cohorte	Présomption scientifique
<b>Niveau 3</b>	
Etudes cas-témoins	
Essais comparatifs avec série historique	<b>Grade C</b>
<b>Niveau 4</b>	
Etudes comparatives comportant des biais importants	<b>Grade D</b>
Etudes rétrospectives	
Séries de cas	
Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	Faible niveau de preuve scientifique
Toute autre publication (avis d'expert, etc)	
Aucune publication	Accord professionnel *

\*En l'absence de précision, les recommandations proposées correspondront à un accord professionnel.

Cette classification a pour but d'explicitier les bases des recommandations. L'absence de niveau de preuve doit inciter à engager des études complémentaires lorsque cela est possible. Cependant, l'absence de niveau de preuve ne signifie pas que les recommandations élaborées ne sont pas pertinentes et utiles (exemple de l'efficacité de la mastectomie dans le cancer du sein, des antibiotiques dans l'angine,...).

*D'après le Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations HAS / Janvier 2000, lui-même inspiré du Score de Sackett*

## ANNEXE 2. LES ECHELLES D'ÉVALUATION DE LA DOULEUR CHEZ L'ENFANT

Utiliser une échelle validée, adaptée à l'âge de l'enfant et à sa situation.

- De 0 à 4 ans, et en cas de difficultés de communication, utiliser une échelle d'observation comportementale (hétéro-évaluation).
- De 4 à 6 ans, tenter l'auto-évaluation avec l'échelle de visages, et confirmer si nécessaire par l'hétéro-évaluation.
- Au-delà de 6 ans, l'enfant peut en général s'évaluer lui-même (auto-évaluation).

Toujours évaluer d'abord au calme, si possible à distance, dans les meilleures conditions de confort (dans les bras des parents, en jouant, dans la salle d'attente), puis à la mobilisation ou à l'examen, et adapter les antalgiques aux deux temps. Évaluer avec la même échelle pour suivre l'évolution.

Âge	Échelle	Seuil de traitement
0-7 ans	EVENDOL (pour toute douleur, aiguë ou prolongée, 0-7 ans) Échelle PPMP avec les parents	4/15
<b>Auto-évaluation</b>	Selon compréhension et préférence de l'enfant	
À partir de 4 ans	Visages (FPS-R)	4/10
À partir de 6 ans	EVA	3/10
À partir de 8 ans	EN (échelle numérique 0-10)	3/10

À la présentation d'une échelle d'auto-évaluation, éviter des descriptions inquiétantes ou exagérées de la borne haute, rester très neutre : « là tu as très très mal, c'est une très forte douleur ».

- Échelle de visages FPS-R

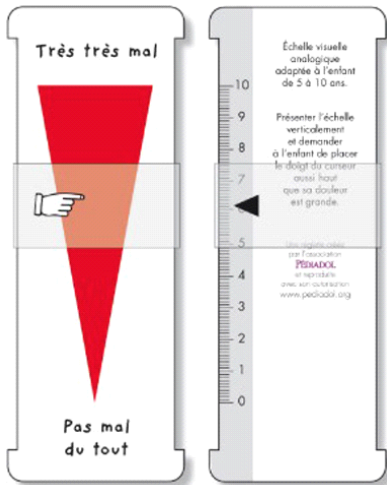
Consigne : *Ces visages montrent combien on peut avoir mal. Ce visage (montrer celui de gauche) montre quelqu'un qui n'a pas mal du tout. Ces visages (les montrer un à un de gauche à droite), montrent quelqu'un qui a de plus en plus mal, jusqu'à celui-ci (montrer celui de droite) qui montre quelqu'un qui a très très mal. Montre-moi le visage qui montre combien tu as mal en ce moment.* (© IASP) (Hicks CL et al. Pain 2001. Bieri D et al. Pain 1990)

Ne pas utiliser les mots « triste » ou « heureux ». Bien préciser qu'il s'agit de la sensation intérieure, pas de l'aspect affiché de leur visage : « montre-moi comment tu te sens à l'intérieur de toi ».



- Échelle EVA pédiatrique

Consigne : En bas tu n'as pas mal du tout, en haut tu as très très mal, c'est une très forte douleur. Monte le curseur (ou la petite main) aussi haut que ta douleur est grande ; ou : montre-moi à combien tu as mal.



- Échelle EVENDOL

**Evaluation  
Enfant  
Douleur**

Echelle validée de la naissance à 7 ans.  
Score de 0 à 15,  
seuil de traitement 4/15.

Notez tout ce que vous observez... même si vous pensez que les signes ne sont pas dus à la douleur, mais à la peur, à l'inconfort, à la fatigue ou à la gravité de la maladie.

Nom	Signe absent	Signe faible ou passager	Signe moyen ou environ la moitié du temps	Signe fort ou quasi permanent	Antalgique		Evaluations suivantes						
					Evaluation à l'arrivée		Evaluations après antalgique <sup>1</sup>						
					ou repos <sup>1</sup> ou calme (R)	à l'examen <sup>2</sup> ou la mobilisation (M)	R	M	R	M	R	M	
Expression vocale ou verbale <i>pleure et/ou crie et/ou gémit et/ou dit qu'il a mal</i>	0	1	2	3									
Mimique <i>a le front plissé et/ou les sourcils froncés et/ou la bouche crispée</i>	0	1	2	3									
Mouvements <i>s'agile et/ou se raidit et/ou se crispe</i>	0	1	2	3									
Positions <i>a une attitude inhabituelle et/ou antalgique et/ou se protège et/ou reste immobile</i>	0	1	2	3									
Relation avec l'environnement <i>peut être consolé et/ou s'intéresse aux jeux et/ou communique avec l'entourage</i>	normale 0	diminuée 1	très diminuée 2	absente 3									
Remarques	Score total /15												
	Date et heure												
	Initiales évaluateur												

<sup>1</sup> Au repos ou calme (R) : observer l'enfant avant tout soin ou examen, dans les meilleures conditions possibles de confort et de confiance, par exemple à distance, avec ses parents, quand il joue...  
<sup>2</sup> A l'examen ou la mobilisation (M) : il s'agit de l'examen clinique ou de la mobilisation ou palpation de la zone douloureuse par l'infirmière ou le médecin.  
<sup>3</sup> Réévaluer régulièrement en particulier après antalgique, au moment du pic d'action : après 30 à 45 minutes si oral ou rectal, 5 à 10 minutes si IV. Préciser la situation, ou repos (R) ou à la mobilisation (M).  
 Echelle validée aux urgences - Référence bibliographique : Archives de Pédiatrie 2006, 13, 922, P129 et 130. Contact : elisabeth.fournierchamier@bct.aphp.fr

**ECHELLE PPMP : Postoperative Pain Measure for Parents  
pour l'évaluation de la douleur par les parents**

<b>JOUR</b>									
<b>HEURE</b>									
<b>Pleurniche ou se plaint plus</b> que d'habitude									
<b>Pleure plus facilement</b> que d'habitude									
<b>Joue moins</b> que d'habitude									
<b>Ne fait pas les choses qu'il ou elle fait</b> d'habitude									
<b>Semble plus inquiet</b> que d'habitude									
<b>Semble plus calme</b> que d'habitude									
<b>A moins d'énergie</b> que d'habitude									
<b>Refuse de manger</b>									
<b>Mange moins</b> que d'habitude									
<b>Tient l'endroit douloureux de son corps</b>									
<b>Essaie de ne pas heurter l'endroit douloureux</b>									
<b>Gémit ou grogne plus</b> que d'habitude									
<b>A le visage plus congestionné</b> que d'habitude									
<b>Cherche du réconfort plus</b> que d'habitude									
<b>Prend le médicament qu'il ou elle refuse</b> d'habitude									
<b>SCORE</b>									
<b>TOTAL</b>									

**Score 0 (signe absent) à 1 (signe présent) pour chaque item, total sur 15.**

Chambers CT, Reid GJ, Mc Grath, Finley GA. : Development and preliminary validation of a postoperative measure for parents. Pain 1996, 68 : 307-313

### **ANNEXE 3. RAPPELS SUR LES INFECTIONS ORL DE L'ENFANT**

Ce chapitre est un rappel sur la physiopathologie, la clinique, la microbiologie et les principes de traitement des infections ORL. Leur prise en charge est décrite de manière plus exhaustive et argumentée dans des recommandations de pratique clinique publiées par la Société Française d'ORL (1) et par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (2). Le Groupe de Pathologie Infectieuse de Pédiatrie a également publié des actualisations en particulier sur l'antibiothérapie en cas d'infections ORL sévères chez l'enfant (mastoiidites aiguës, sinusites aiguës compliquées, abcès péripharyngés) (3-5).

#### Rhinopharyngite aiguë

Une rhinopharyngite aiguë est une atteinte inflammatoire du pharynx et des fosses nasales qui touche le plus souvent les enfants de moins de 6 ans. Elle est liée à l'immaturité physiologique du système immunitaire (maladie d'adaptation). Le tableau clinique associe de façon variable les symptômes suivants : rhinorrhée, éternuements, obstruction nasale, toux et fièvre. La fièvre quand elle est présente dure 2 à 3 jours, rarement plus de 4 jours. Les symptômes locaux peuvent quant à eux évoluer sur une durée plus prolongée de 7 à 10 jours. L'examen clinique est pauvre : il peut retrouver un aspect inflammatoire plus ou moins important de l'oropharynx et de la muqueuse nasale, une rhinorrhée antérieure et/ou postérieure qui peut être séromuqueuse (visqueuse et claire), purulente (colorée, plus ou moins épaisse) ou mucopurulente (visqueuse et colorée). Elle est principalement d'origine virale. Les rhinopharyngites sont le plus souvent d'origine virale. Des complications bactériennes peuvent survenir : otite moyenne aiguë en particulier chez le nourrisson et l'enfant, sinusite aiguë purulente chez l'enfant, infections parapharyngées, adénophlegmons et infections respiratoires basses. Le traitement est symptomatique. Les antibiotiques ne sont pas recommandés dans le traitement des rhinopharyngites.

#### Otite moyenne aiguë (OMA) et mastoiidite

L'otite moyenne aiguë (OMA) est une inflammation aiguë d'origine infectieuse de la muqueuse de l'oreille moyenne. La contamination infectieuse provient du rhinopharynx et des cavités nasales par l'intermédiaire de la trompe d'Eustache. L'OMA est l'infection bactérienne la plus fréquemment rencontrée chez l'enfant avec une incidence maximale entre 6 mois et 24 mois. Le diagnostic d'OMA repose sur l'association de signes fonctionnels et généraux d'installation récente à des signes cliniques évocateurs. Les signes fonctionnels sont l'otalgie et ses équivalents (irritabilité, pleurs inhabituels, défaut d'activité de jeu et d'interaction avec l'entourage, immobilité, jusqu'à la prostration, insomnie, enfant qui se touche les oreilles). Les signes généraux sont dominés par la fièvre et ses signes d'accompagnement (frissons, myalgies, céphalées), auxquels peuvent s'associer une toux, une rhinorrhée, un encombrement des voies aériennes supérieures, des vomissements, une diarrhée, une asthénie et une anorexie. L'OMA congestive est définie comme une inflammation aiguë de l'oreille moyenne sans épanchement rétrotympanique. Le tympan est rouge congestif (par dilatation des vaisseaux tympaniques) mais transparent et non bombé. Elle est très souvent observée au décours de rhinopharyngites, l'infection touchant à la fois la muqueuse nasale et pharyngée que la muqueuse de l'oreille moyenne. Elle est donc dans la majorité des cas d'origine virale et spontanément résolutive. Cependant, elle peut faire le lit d'une OMA purulente bactérienne. L'OMA purulente associe aux signes inflammatoires un épanchement rétrotympanique extériorisé (otorrhée) ou non (opacité, disparition du triangle lumineux, effacement des reliefs normaux ou bombement). Les symptômes

cliniques associés à une OMA purulente peuvent orienter vers la bactérie responsable : une OMA associée à une conjonctivite purulente oriente vers un *Haemophilus influenzae*; une OMA associée à une fièvre supérieure à 38,5° et des douleurs locales importantes oriente plutôt vers *Streptococcus pneumoniae*. En l'absence de signes fonctionnels ou généraux, le diagnostic à porter n'est pas celui d'une OMA mais celui d'une otite séro-muqueuse. Les OMA collectées (perforées ou non) sont le plus souvent d'origine bactérienne. Elles sont fréquemment monobactériennes même si l'association de plusieurs bactéries est possible, de même que la surinfection par deux bactéries différentes dans chaque oreille. Les bactéries les plus fréquemment impliquées sont *S. pneumoniae* et *H. influenzae* (non typable) et dans une moindre mesure *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes* (Streptocoque du groupe A- et *Staphylococcus aureus*. La prévalence de ces germes ainsi que leur sensibilité aux antibiotiques peut varier au fil du temps sous la pression antibiotique et vaccinale. Les bactéries impliquées sont différentes chez le nouveau-né ou l'enfant immunodéprimé et une prise en charge spécialisée est nécessaire dans ces cas avec prélèvement bactériologique par paracentèse. Les OMA peuvent évoluer spontanément vers une guérison. Les otites à *S. pneumoniae* et à *S. pyogenes* ont une évolution plus sévère sans antibiotique que les otites à *M. catarrhalis* et *H. influenzae*. Les complications de l'OMA peuvent être locales : mastoïdites (cf infra), paralysie faciale, labyrinthites ou générales : méningites, thrombophlébites septiques, abcès cérébraux, bactériémies, convulsions hyperthermiques. Elles peuvent récidiver ou entraîner un passage à la chronicité sous la forme d'une otite séro-muqueuse. Cet épanchement liquidien chronique inflammatoire de l'oreille moyenne est source de surdités de transmission et peut évoluer vers d'autres formes d'otites chroniques telles que des perforations tympaniques, poches de rétractions tympaniques, cholestéatomes, pouvant nécessiter une prise en charge chirurgicale.

L'antibiothérapie dans les OMA purulentes est indiquée (1):

- Systématiquement chez l'enfant de moins de 2 ans ;
- Au-delà de 2 ans, en cas de symptomatologie bruyante : fièvre élevée, otalgie intense, otorrhée ;
- Dans les OMA compliquées (mastoïdites, labyrinthites, paralysies faciales, collections intracrâniennes, méningites).

En première intention, la molécule recommandée est l'amoxicilline *per os* 80 à 90 mg/kg/j en 2 à 3 prises, durant 8 à 10 jours avant 2 ans et 5 jours après cet âge (1).

La mastoïdite aiguë est une complication classique mais rare de l'OMA. Il s'agit d'une atteinte infectieuse des cavités de l'oreille moyenne associées à des lésions destructrices de l'os mastoïdien survenant dans un contexte d'OMA purulente. Cependant, les mastoïdites peuvent apparaître inaugurales, diagnostiquées d'emblée sans être précédées de signes évocateurs d'OMA purulente.

L'inflammation de la muqueuse de l'oreille moyenne se propage au périoste de la mastoïde par les veinules (stade de la périostite). Les sécrétions, bloquées dans la mastoïde du fait de l'œdème muqueux du défilé antro-attical, entraînent une hyperpression et une déminéralisation des cloisons osseuses mastoïdiennes. Les cellules mastoïdiennes confluent en une large cavité de pus qui s'étend finalement jusqu'à la corticale qui finit par se rompre. La fistulisation diffuse aux espaces contigus : le plus souvent la région rétro-auriculaire (stade de mastoïdite aiguë extériorisée), parfois la région cervicale (mastoïdite de Bezold), la pointe du rocher (pétrosite) voire le cervelet ou le lobe temporal. L'incidence des mastoïdites aiguës varie de 1,2 à 4,2 pour 100000 cas par an, pouvant varier selon les pays des habitudes de prescription d'antibiotiques en cas d'OMA purulentes. Les signes cliniques qui doivent faire évoquer cette complication au



cours d'une OMA purulente perforée ou non, traitée ou non sont la persistance de la fièvre, d'une douleur, d'un écoulement important ou l'apparition d'une altération de l'état général. Des signes en faveur d'une mastoïdite extériorisée doivent être recherchés : tuméfaction inflammatoire rétro-auriculaire parfois collectée, responsable d'un décollement du pavillon et d'une chute de la paroi postérieure du conduit auditif externe. L'otoscopie montre une otite moyenne aiguë collectée. La tomodensitométrie de la base du crâne et encéphalique avec injection de produit de contraste montre l'opacité mastoïdienne, l'effacement des travées osseuses intercellulaires, voire l'abcès sous-périosté en cas de forme extériorisée collectée et permet d'éliminer les complications de ces infections : thrombophlébite cérébrale, empyème cérébral ou méningite. Les mastoïdites peuvent être mono-ou pluribactériennes, pouvant associer des germes aérobies stricts, aérobies facultatifs ou anaérobies. *S. pneumoniae* est le germe le plus souvent responsable de mastoïdite aiguë chez l'enfant (malgré la vaccination anti-pneumococcique), suivi des streptocoques du groupe A, des bactéries anaérobies (*Fusobacterium necrophorum*), et de manière marginale du staphylocoque doré et des bacilles gram négatifs. L'implication du *Pseudomonas aeruginosa* dans les mastoïdites est discutée car essentiellement retrouvé dans des prélèvements réalisés lors de paracentèse et non lors de mastoïdectomie. Le taux de pneumocoque à sensibilité diminué ou résistant aux pénicillines est élevé en cas de mastoïdites aiguës (proche de 50%) (4,6). La prise en charge des mastoïdites aiguës repose sur l'antibiothérapie intraveineuse à large spectre en milieu hospitalier (exemple : association amoxicilline acide clavulanique, et pour les formes sévères céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération - métronidazole) (4,7). La mastoïdectomie n'est indiquée que dans environ 30% des cas (mastoïdites compliquées ou n'évoluant pas favorablement après 48 à 72h de traitement antibiotique intraveineux bien conduit (7).

#### Otites externes

Les otites externes sont favorisées par les bains en piscine ou en eau de mer, et les irritations et traumatismes du conduit auditif externe par différents agents (nettoyages au coton tige, grattage au doigt ou avec différents objets pointus, écouteurs intra-auriculaires,...). Le tableau clinique est le suivant : apyrexie, otalgies aiguës souvent intenses exacerbées par la traction du pavillon d'oreille ou l'appui sur le tragus, otorrhée purulente, conduit auditif externe étroit, inflammatoire, suintant. Le tympan est souvent impossible à visualiser. Le traitement repose sur des antalgiques selon le schéma thérapeutique indiqué dans les présentes recommandations de pratique clinique et sur des gouttes auriculaires antibiotiques non ototoxiques, afin d'éviter le passage de substances ototoxiques à proximité de l'oreille interne en cas de perforation tympanique passée inaperçue. En pratique, il s'agit d'ofloxacine seule ou associée à des corticoïdes locaux. Si la lumière du conduit est très sténosée par l'inflammation, celui-ci est calibré durant quelques jours par une éponge cylindrique non résorbable qui est imbibée plusieurs fois par jour par les gouttes auriculaires antibiotiques.

#### Angines et leurs complications locorégionales: phlegmons péri-amygdaliens, abcès préstyliens et fasciites nécrosantes

L'angine est une inflammation aiguë des amygdales palatines voire du pharynx, fréquente chez l'enfant et l'adolescent (rare avant 18 mois).

Les signes cliniques des angines sont la fièvre, l'odynophagie et l'inflammation du pharynx. D'autres symptômes sont parfois révélateurs : douleurs abdominales, éruption,

rhinorrhée, toux, enrouement. L'examen clinique de l'oropharynx fait le diagnostic clinique d'angine. Plusieurs aspects cliniques sont possibles :

- Angine érythémateuse : aspect le plus fréquent, avec des amygdales et un pharynx congestif
- Angine érythémato-pultacée : les amygdales congestives sont recouvertes d'un enduit purulent plus ou moins abondant
- Angine vésiculeuse : le pharynx présentant des vésicules qui peuvent également toucher les gencives, les joues (aspect de gingivostomatite herpétiforme)
- Angine pseudomembraneuse : les amygdales sont recouvertes de fausses membranes
- Angine ulcéreuse et nécrotique : l'amygdale est ulcérée plus ou moins associée à des fausses membranes.

Les angines érythémateuses ou érythématopultacées sont de loin les plus fréquentes. Elles sont le plus souvent virales (60 à 90 % d'origine virale selon l'âge : adénovirus, entérovirus, virus influenzae, virus respiratoire syncytial, virus parainfluenzae, herpes). Les angines érythémateuses ou érythématopultacées sont plus rarement d'origine bactérienne. *S. pyogenes* (SGA) est la bactérie majoritaire (25 à 40% chez l'enfant) et la seule pouvant entraîner des complications sévères loco-régionales (phlegmon péri-amygdalien, adénite cervicale suppurative, cellulite cervicale) ou générales (rhumatisme articulaire aigu, glomérulonéphrite aiguë). Il s'agit donc du seul agent infectieux à couvrir par antibiothérapie dans ce type d'angine. En pratique, le diagnostic d'angine à SGA ne pouvant reposer chez l'enfant sur aucun score clinique, tout enfant de plus de 3 ans avec angine érythémateuse ou érythémato-pultacée doit bénéficier d'un test de diagnostic rapide du SGA, et être traité par amoxicilline *per os* durant 6 jours en cas de test positif (1). Avant l'âge de 3 ans, l'étiologie virale étant quasiment exclusive, aucun test ni traitement antibiotique ne sont nécessaires (1).

Le phlegmon périamygdalien correspond à une cellulite suppurée développée entre la capsule de l'amygdale et la paroi pharyngée. Il fait le plus souvent suite à une angine évoluant depuis plusieurs jours mais peut aussi parfois être inaugural. Les signes habituels sont la fièvre, une douleur pharyngée à prédominance unilatérale avec otalgie réflexe, une odynophagie, un trismus, une voix modifiée et une hypersalivation. L'examen endo-buccal, compliqué par le trismus, montre un élargissement du pilier antérieur du côté atteint, un refoulement de l'amygdale en dedans, un œdème et une déviation de la luette au-delà de la ligne médiane. Des adénopathies cervicales satellites sont habituelles mais il n'y a pas de tuméfaction cervicale. Les phlegmons péri-amygdaliens surviennent chez l'adulte et l'adolescent. Ils peuvent se compliquer par un abcès pré-stylien voir une cellulite cervicale profonde. Les bactéries impliquées sont similaires à celles retrouvées dans les infections péripharyngées, ayant pour origine la flore commensale oro- et rhinopharyngée, avec un fort pourcentage de bactéries sécrétrices de bêta-lactamases. Ces infections sont polymicrobiennes dans 80% des cas, associant des germes anaérobies associés à des aéro-anaérobies facultatifs. Les germes les plus fréquents sont les anaérobies du genre *Fusobacterium*, *S. pyogenes* et les autres streptocoques (voir Lepelletier et coll., 2016:référence notée dans la liste bibliographique générale de la recommandation consultable juste avant l'Annexe 1).Le traitement est habituellement ambulatoire chez le grand enfant et l'adolescent, comportant une antibiothérapie orale couvrant les principaux germes impliqués (par exemple : amoxicilline - acide clavulanique) et une ponction du phlegmon par voie endobuccale, éventuellement répétée (2,5). Chez l'enfant de moins de 10 ans, l'hospitalisation est plus fréquente du fait des difficultés de ponction du phlegmon sans anesthésie chez un enfant apeuré et dont l'ouverture buccale est limitée. Par ailleurs, la tomодensitométrie cervicale injectée est

également habituelle avant 10 ans car les phlegmons périamygdaliens sont très rares dans cette tranche d'âge, qu'il est souvent difficile de réaliser un examen endobuccal fiable du fait du trismus et qu'il paraît donc préférable d'éliminer d'autres diagnostics d'infections plus sévères, en particulier une cellulite cervicale (2).

Les abcès préstyliens sont des infections sévères compliquant habituellement un phlegmon périamygdalien. La région préstylienne, comprise entre la loge amygdalien en dedans, la mandibule et la glande parotide en dehors, est un espace cellulo-graisseux dénué de barrière anatomique le séparant des espaces de voisinage et donc propice aux diffusions infectieuses rapides. Ses caractéristiques et ses complications sont rappelées dans le tableau 3. La microbiologie est la même que pour les phlegmons péri-amygdaliens. La prise en charge rapide est urgente et hospitalière en centre spécialisé doté d'une réanimation. La tomodensitométrie avec injection de produit de contraste, allant de la base du crâne à la carène, confirme la collection, précise les limites de l'infection, ses rapports et recherche les complications. L'antibiothérapie intraveineuse est systématique et à large spectre (par exemple : céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération et métronidazole) (2,5). Un traitement chirurgical peut être nécessaire en cas d'infection rétro-pharyngée ou rétro-stylienne en cas de collection supérieure à 15 mm ou de collection de plus petite taille mais avec une mauvaise évolution après 72 heures de traitement médical. Il est quasi-systématique en cas d'infection pré-stylienne.

Les cellulites cervicales profondes extensives ou fasciites nécrosantes sont des infections des espaces cellulaires, zones tissulaires essentiellement grasses séparant entre eux les fascias, lames fibreuses sous-tendant la peau et entourant les muscles et les viscères. Dans le cadre des angines, les cellulites cervicales profondes extensives font le plus souvent suite à des infections préstyliennes sur angine ou phlegmon péri-amygdalien. L'infection diffuse rapidement aux régions parotidienne, sous-mandibulaire, rétrostylienne puis rétropharyngée et enfin médiastinale. Les tissus infectés sont d'abord le siège d'une inflammation intense (stade pré-suppuratif sans collection) puis secondairement certaines zones peuvent s'abcéder (stade suppuratif ou collecté). Une tomodensitométrie cervico-thoracique est à réaliser en urgence. Ces infections sont des urgences qui mettent en jeu le pronostic vital. Une prise en charge multidisciplinaire en urgence est nécessaire avec hospitalisation en réanimation, chirurgie précoce et antibiothérapie intraveineuse à large spectre couvrant les mêmes germes que ceux impliqués dans les infections péripharyngées (2,5). Le traitement chirurgical doit être précoce, répété : il permet de contrôler l'extension de l'infection par des incisions de drainage, des lavages et des excisions des tissus nécrosés.

#### Adénite aiguë

L'adénite aiguë est une inflammation ganglionnaire datant de moins de 15 jours. Elle est plus fréquente chez l'enfant et complique habituellement une rhinopharyngite. Elle est plus souvent virale (80% des cas) que bactérienne (8). Les virus possiblement impliqués sont nombreux: rhinovirus, virus parainfluenza, adénovirus, CMV, EBV, etc.... Elle peut être cervicale ou péripharyngée (2). Les adénites cervicales bactériennes peuvent compliquer une rhinopharyngite mais aussi une lésion cutanée surinfectée (grattage,...). Leur diagnostic est habituellement évident: tuméfaction cervicale inflammatoire en contexte fébrile. Une NFS, une CRP et une échographie peuvent compléter le bilan. Les bactéries les plus fréquemment impliquées sont *S. aureus* et *S. pyogenes*. La première est le plus souvent impliquée chez le jeune enfant (moins de 3 ans) et la seconde plutôt chez le grand enfant. Les complications sont très rares et le traitement repose selon le degré d'évolution en une antibiothérapie orale couvrant les principaux

germes impliqués (exemple : amoxicilline – acide clavulanique) sans hospitalisation ou en un traitement hospitalier associant une antibiothérapie intraveineuse à une ponction voire une incision – drainage de l'adénite avec prélèvement bactériologique (2).

Les adénites péripharyngées (rétropharyngées ou rétrostyliennes) compliquent le plus souvent une rhinopharyngite et surviennent le plus souvent avant l'âge de 7 ans. La région rétropharyngée est médiane, située entre la paroi pharyngée postérieure en avant et les plans prévertébraux en arrière. L'espace rétrostylien est postérolatéral, situé en arrière et en dehors de la lumière pharyngée et contenant la veine jugulaire interne, l'artère carotide interne, les nerfs IX à XII et la chaîne sympathique cervicale. Les auteurs anglophones regroupent les adénites rétropharyngées et rétrostyliennes sous le terme unique de « rétropharyngeal adenitis » ou « rétropharyngeal abscess ». Leurs caractéristiques et leurs complications sont résumées dans le tableau 3. La symptomatologie habituelle est celle d'une rhinopharyngite (fièvre, rhinorrhée, douleurs pharyngées) complétée dans les formes latérales par un empâtement latéro-cervical haut, un torticolis et une tuméfaction rétro-amygdalienne lors de l'examen à l'abaisse-langue, et dans les formes médianes par une voussure de la paroi oropharyngée postérieure. Le bilan diagnostique comporte NFS, CRP, tomodensitométrie cervicale sans et avec injection de produit de contraste. Les germes impliqués sont ceux de la flore bucco-pharyngée, germes anaérobies stricts ou aéro-anaérobies facultatifs, et sont donc proches de ceux impliqués dans les phlegmons périamygdaliens et les abcès préstyliens. Habituellement, l'évolution est rapidement favorable car l'extension du processus infectieux est limitée par l'enveloppe ganglionnaire. Les complications sont rares mais variées :

- pour les formes latérales : thrombophlébite de la veine jugulaire interne, pseudo-anévrysmes mycotiques de la carotide interne, paralysie des nerfs mixtes ;
- pour les formes médianes : obstruction du carrefour aéro-digestif avec association variable d'une dysphagie, d'une hypersialorrhée, d'une dyspnée avec tendance de l'enfant à vouloir rester en position assise car cette position facilite sa respiration. L'adénite peut se fistuliser dans la lumière pharyngée avec possible inhalation de pus.
- Quelle que soit la localisation : cellulite cervicale voire cervico-médiastinale.

Le traitement est hospitalier : antibiothérapie intraveineuse associée dans 2/3 des cas à un drainage chirurgical de l'adénite, le plus souvent par voie endobuccale, avec prélèvement bactériologique (2,5,8).

### Rhinosinusites

Les rhinosinusites aiguës sont anatomiquement définies par l'existence d'une inflammation de la muqueuse d'un ou plusieurs sinus de la face. Les sinus font partie intégrante des voies aériennes supérieures, avec une continuité entre la muqueuse des sinus et des fosses nasales. Chez le petit enfant, la sinusite est très souvent indissociable de la rhinopharyngite. Cependant, les sinusites ne peuvent survenir que lorsque les sinus existent sur un plan anatomique et sont pneumatisés. La pneumatisation des sinus apparaît de façon progressive dans la petite enfance, ce qui explique une symptomatologie clinique variable selon l'âge. Les cellules ethmoïdales sont les premières à apparaître dès les premiers mois après la naissance. Les sinus maxillaires correspondent initialement à une cavité largement drainée dans les fosses nasales. Leur pneumatisation débute dans la petite enfance entre 1 et 3 ans et se poursuit jusqu'à l'adolescence. L'ébauche des sinus sphénoïdaux correspond initialement une petite cavité située en avant du sphénoïde, remplie de moelle hématopoïétique les premiers mois de vie puis de moelle grasseuse. Les sinus sphénoïdaux commencent à apparaître vers 3 ans et se développent de façon variable selon les individus jusqu'à l'âge de 15 ans. Les sinus frontaux se développent à

partir de 6-7 ans à partir de l'ethmoïde antérieur. Leur développement est terminé entre 15 et 20 ans.

Sur le plan physiopathologique, deux processus peuvent être impliqués dans la survenue d'une sinusite :

- L'obstruction ostiale avec défaut d'aération sinusienne, liée à une anomalie anatomique ou à un œdème muqueux.
- Des anomalies de l'activité muco-ciliaire avec un trouble de la fonction de drainage des sinus, retrouvées dans de nombreuses circonstances (infections, mucoviscidose, dyskinésie ciliaire). Ne sont traitées ici que les sinusites aiguës liées à des infections.

Dès 6 mois et jusqu'à 3 ans, les sinusites sont essentiellement des ethmoïdites. A partir de 3 ans, des sinusites maxillaires peuvent se rencontrer, dont le diagnostic n'est pas toujours facile avant 8 ans (du fait de l'intrication des signes de rhinopharyngite et des difficultés de l'enfant à décrire ses signes cliniques). Les sinusites frontales apparaissent habituellement à partir de 10 ans. Les sinusites sphénoïdales sont rares chez l'enfant, même si elles peuvent se rencontrer dès 5 ans. Les sinusites peuvent entraîner des complications locales en particulier au niveau orbitaire pour les ethmoïdites, locorégionales ou générales, avec diffusion aux méninges ou au cerveau (méningites, empyèmes sous-duraux, abcès cérébral...).

L'éthmoïdite non extériorisée est caractérisée par un discret œdème débutant à la partie interne des paupières supérieure et inférieure, associé à des signes généraux (fièvre élevée, altération de l'état général). L'ouverture de l'œil est initialement possible. L'éthmoïdite extériorisée est caractérisée par une diffusion de l'inflammation en dehors de l'ethmoïde au niveau de l'orbite. La fièvre est élevée (39-40°) avec altération de l'état général. L'inflammation est d'abord pré-septale, c'est-à-dire en avant du septum orbitaire, lame fibreuse séparant la paupière de la loge orbitaire (stade 1 dans la classification de Chandler): l'œdème s'étend à l'ensemble des paupières; le patient n'arrive souvent plus à ouvrir l'œil. L'infection peut ensuite gagner les espaces rétroseptaux, ce qui se traduit cliniquement par une exophtalmie associée ou non à une ophtalmoplégie. D'autres signes cliniques pronostiques péjoratifs sont une mydriase aréactive et une anesthésie cornéenne. Par ordre de gravité croissante, les atteintes rétroseptales peuvent consister en une cellulite orbitaire, un abcès sous-périoste orbitaire (entre la paroi osseuse interne de l'orbite et le périoste adjacent), et enfin en un abcès intraorbitaire (stades 2, 3 et 4 de la classification de Chandler). C'est l'imagerie, consistant habituellement en une tomodensitométrie avec injection de produit de contraste, qui permet de distinguer ces trois types d'atteinte. Enfin, le stade ultime de complication orbitaire des ethmoïdites est la thrombose du sinus caverneux (stade 5 de Chandler). Elle se manifeste cliniquement par une exophtalmie bilatérale avec anesthésie cornéenne, un syndrome méningé, une baisse de la vigilance, une mydriase et une dilatation veineuse de la région orbitaire. Les bactéries les plus souvent impliquées sont *S. pneumoniae*, le streptocoque du groupe A, le staphylocoque doré, les bactéries anaérobies et *H. influenzae* de type b avant la vaccination. La prise en charge nécessite une hospitalisation en urgence dès que l'on suspecte une forme extériorisée. Le traitement médical repose alors sur une antibiothérapie à large spectre associées selon les cas et l'évolution à un traitement chirurgical (par exemple : amoxicilline-acide clavulanique, ou dans les formes sévères céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération et métronidazole) (3).

Les signes de sinusite maxillaire sont inconstants et il n'est pas toujours facile de différencier une banale rhinopharyngite d'une sinusite. Cela est pourtant important pour adapter le traitement. En effet, au cours des premiers jours d'évolution de la

rhinopharyngite, une rhinorrhée purulente associée à une inflammation sinusienne est banale et ne relève pas d'un traitement antibiotique.

Le diagnostic de sinusite maxillaire aiguë purulente est essentiellement clinique. Deux tableaux peuvent être identifiés :

- une forme dite « aiguë sévère », rare, avec fièvre supérieure à 39°C, céphalées, rhinorrhée purulente évoluant sur une durée supérieure à 3 à 4 jours la plus rare ;
- une forme dite « trainante », beaucoup plus fréquente que la précédente, pour laquelle les signes tels que la toux à prédominance diurne, la rhinorrhée (antérieure ou postérieure), l'obstruction nasale, la congestion nasale se prolongent au-delà de 10 jours, sans tendance à l'amélioration. Parfois, le tableau observé est celui d'une rhinopharyngite s'améliorant en quelques jours puis se ré-aggravant vers le 6-7ème jour avec fièvre, exacerbation de la rhinorrhée, de la congestion nasale et de la toux.

Sinusites frontales et sphénoïdales

Les sinusites frontales, isolées ou associées à une atteinte ethmoïdales, se manifestent essentiellement par des céphalées frontales unilatérales pulsatiles avec un maximum en fin de matinée et d'après-midi. La douleur est augmentée en cas d'antéflexion de la tête. Les complications intracrâniennes (empyèmes épi- et sous-duraux en particulier) ne sont pas rares (10).

Les sinusites sphénoïdales sont exceptionnelles et se manifestent par des douleurs intra et rétro-orbitaires ou du vertex, et parfois des complications ophtalmologiques ou endocrâniennes.

Concernant le traitement des sinusites, l'hospitalisation avec antibiothérapie intraveineuse doit être systématique dans les ethmoïdites et les sinusites sévères ou compliquées (1). Pour les autres formes de sinusites, traitées en ambulatoire, les indications de l'antibiothérapie sont les suivantes : (i) sinusites sphénoïdales ou frontales ; (ii) formes aiguës sévères de sinusites maxillaires : fièvre > 39°C, rhinorrhée purulente, céphalées, éventuellement œdème prémaxillaire ; (iii) sinusites maxillaires trainantes (se présentant comme une rhinopharyngite durant plus de 10j) ou se réaggravant secondairement chez les enfants aux antécédents d'asthme, de cardiopathie ou de drépanocytose (1). En l'absence de tels antécédents, le bénéfice de l'antibiothérapie est controversé et il est possible de surveiller le patient sous traitement symptomatique avec réévaluation clinique à 3-4 jours avant de prendre une décision (1).

L'antibiothérapie recommandée dans la sinusite maxillaire est l'amoxicilline *per os* à la dose de 80 à 90 mg/kg/j en 2 à 3 prises. Dans les sinusites frontales, c'est l'association amoxicilline – clavulanate par voie orale qui est recommandée (1). La durée du traitement est de 7 à 10 jours. (1)

#### Bibliographie de l'Annexe 3

1. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Recommandation de bonne pratique : antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant. 2011. <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2011-infections-respir-hautes-argumentaire.pdf>.
2. Société Française d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie Cervico-Faciale. Recommandation pour la pratique Clinique : Complications loco-régionales des pharyngites. Texte long. 2009. <http://www.ork-france.org>.
3. Haas H, Lorrot M, Hentgen V, Cohen R, Grimprel E. Antibiotherapy of severe ENT infections in children: complicated sinusitis. Antibiothérapie des infections ORL sévères

du nourrisson et de l'enfant : sinusites aiguës compliquées. Arch Ped 2013; 20 Suppl 3:e5-9.

4. Hentgen V, Lorrot M, Haas H, Cohen R, Grimprel E. Antibiotherapy of severe ENT infections in children: acute mastoiditis. Antibiothérapie des infections ORL sévères du nourrisson et de l'enfant : mastoidites aiguës. Arch Ped 2013; 20 Suppl 3:e10-3.

5. Lorrot M, Haas H, Hentgen V, Van Den Abbeele T, Bonacorsi S, Doit C, et al. Antibiotherapy of severe ENT infections in children: peripharyngeal abscesses. Antibiothérapie des infections ORL sévères du nourrisson et de l'enfant : infections péripharyngées. Arch Ped 2013; 20 Suppl 3:e1-4.

6. Laulajainen-Hongisto A, Saat R, Lempinen L, Markkola A, Aarnisalo AA, Jero J. Bacteriology in relation to clinical findings and treatment of acute mastoiditis in children. Int J Ped Otorhinolaryngol 2014; 78: 2072-8.

7. Quesnel S, Nguyen M, Pierrot S, Contencin P, Manach Y, Couloigner V. Acute mastoiditis in children: a retrospective study of 188 patients. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2010; 74:1388-92.

8. Peters TR, Edwards KM. Cervical lymphadenopathy and adenitis. Pediatr Rev 2000; 21: 399-405.

9. Hoffmann C, Pierrot S, Contencin P, Morisseau-Durand MP, Manach Y, Couloigner V. Retropharyngeal infections in children. Treatment strategies and outcomes. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2011; 75: 1099-103.

10. Garin A, Thierry B, Leboulanger N, Blauwblomme T, Grevent D, Blanot S, Garabedian N, Couloigner V. Pediatric sinogenic epidural and subdural empyema: The role of endoscopic sinus surgery. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2015; 79:1752-60.

**Tableau 3. Caractéristiques des abcès péri-pharyngés**

Localisation		Age	Point de départ	Symptômes	Examen endobuccal	Complications
Infections rétro-pharyngées et rétro-styliennes	Infections rétro-pharyngées	< 7 ans	Rhinopharyngites	Fièvre et odynophagie Torticolis/ raideur cervicale Tuméfaction latéro-cervicale mal limitée	Tuméfaction médiane de la paroi pharyngée postérieure	Dyspnée obstructive, œdème laryngé, pneumopathie d'inhalation Torticolis avec luxation atloïdo-axoïdienne Ostéo-myélite et épидurite médiastinite
	Infections rétro-styliennes		Rhinopharyngites			Tuméfaction latérale rétro-amygdalienne

						Atteinte des paires crâniennes médiastinite
Infections pré-styliennes		> 8 ans	Angines	Tuméfaction latéro-cervicale haute parotidienne et/ou sous mandibulaire Fièvre et odynophagie Trismus Hypersialorrhée	Voissure pharyngée avec refoulement de l'amygdale en dedans	Cellulite cervicale profonde extensive



## ANNEXE 4. PHARMACOLOGIE CLINIQUE DES AINS

### Introduction

Les Anti-Inflammatoires sont des médicaments symptomatiques capables de diminuer ou de supprimer les réactions inflammatoires. Il existe deux catégories de médicaments anti-inflammatoires :

- Les Anti-Inflammatoires Stéroïdiens (AIS), glucocorticoïdes naturels ou synthétiques, dérivés de la cortisone, perturbant les métabolismes glucidiques, protéiques et lipidiques et possédant des propriétés immunodépressives ;
- Les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS), de structures chimiques hétérogènes, n'affectant pas les métabolismes et peu ou pas les processus immunitaires (voir l'argumentaire de la recommandation n°7 sur la surveillance des effets secondaires infectieux).

### Mécanisme d'action des AINS

Classiquement, les processus inflammatoires se déroulent en trois phases :

- La phase précoce se caractérise par la libération locale des autacoïdes (histamine, kinines, prostaglandines, interleukines ...) et se traduit cliniquement par la triade de Lewis : rougeur (des téguments par vasodilatation), chaleur (par majoration de la perméabilité vasculaire) et douleur (par excitation des terminaisons nerveuses libres cutanées).
- La phase secondaire correspond à une infiltration cellulaire avec migration des leucocytes. Ce phénomène est sous-tendu par la libération des leukotriènes.
- La phase tardive de réparation cellulaire : la prolifération des fibroblastes est responsable de la création d'un granulome à l'origine de la réparation. Dans certains cas, ce phénomène peut-être auto entretenu conduisant à une inflammation chronique.

Les AINS agissent sur la phase précoce de l'inflammation en inhibant l'enzyme cyclo-oxygénase (COX) qui assure la transformation de l'acide arachidonique. Ainsi, les AINS inhibent la formation des prostaglandines, inflammatoires et vasodilatatrices, et notamment de la PGE 2 (figure 1) ainsi que la production du thromboxane A2 vasoconstricteur et pro-agrégant. Cet effet est commun à tous les AINS, quelle que soit leur famille chimique (tableau 4). Ceci rend compte de leur action ubiquitaire, de leurs nombreuses utilisations en clinique mais également de leurs nombreux effets indésirables. Les AINS ne modifient pas la synthèse des leukotriènes.

Il existe en fait deux sous types de COX :

- La COX 1 est une enzyme constitutive, c'est-à-dire présente en permanence dans l'organisme. En permettant la synthèse de PGE 2, elle joue un rôle majeur dans la protection de la muqueuse gastrique et participe à la vasodilatation rénale.
- La COX 2 est une enzyme inductible, c'est-à-dire synthétisée lors des états inflammatoires. Toujours par l'intermédiaire de la PGE 2, elle va participer aux processus inflammatoires dans leurs multiples localisations. Par exemple, en activant la libération de PGE 2, elle stimule les macrophages ou encore les synoviocytes.

La mise en évidence de ces deux sous types de COX a conduit à la synthèse d'AINS présentés comme « sélectifs » ou encore « préférentiels » de la COX 2, notamment la famille dite des « coxibs ». Cette dénomination de sélectivité ou de caractère préférentiel s'avère abusive et destinée uniquement à un aspect promotionnel. En effet, en pharmacologie médicale, la sélectivité reste toujours transitoire, partielle et relative. Cette notion, vraie *in vitro*, disparaît chez l'homme dans les conditions usuelles d'utilisation et aux doses thérapeutiques. Ainsi, la prétendue meilleure sécurité des coxibs

par rapport aux AINS classiques ne s'est pas vérifiée en pratique courante, comme en témoigne notamment l'analyse de leurs effets indésirables en situation réelle.

#### Éléments de pharmacodynamie : principaux effets favorables des AINS

Bien que la classe pharmacologique des AINS soit chimiquement hétérogène, tous les AINS possèdent des effets pharmacodynamiques communs expliqués par leur mécanisme d'action identique.

1. Effets anti-inflammatoires : ils s'observent aux posologies les plus élevées. En inhibant la synthèse des prostaglandines, les AINS agissent à la phase vasculaire précoce de l'inflammation en réduisant la triade de Lewis (rougeur, douleur, chaleur).
2. Effets antalgiques : les AINS agissent au niveau périphérique en inhibant la libération des médiateurs locaux de la douleur (prostaglandines, kinines...) qui activent les terminaisons nerveuses libres sensitives. Ainsi, les AINS sont actifs dès les posologies courantes dans les douleurs par excès de nociception : douleurs arthrosiques, musculaires, dentaires, postopératoires, abdominales, céphalées...
3. Action antipyrétique : les AINS, dès les faibles posologies, et notamment l'aspirine, abaissent la température centrale, d'une part en diminuant l'action pyrogène des prostaglandines au niveau hypothalamique et, d'autre part en favorisant à la périphérie la sudation.
4. Action sur l'agrégation plaquettaire : une inhibition de l'agrégation plaquettaire a été mise en évidence *in vitro* avec tous les AINS. Cet effet, qui résulte de l'inhibition de la production du thromboxane A<sub>2</sub>, ne s'avère cliniquement pertinent que pour la seule aspirine à faibles doses 75 à 375 mg *per os*. Notons qu'à ces doses, l'aspirine n'a aucun effet anti-inflammatoire. Cet effet durera une semaine en raison de l'acétylation irréversible de la COX après l'arrêt de l'aspirine : ce délai sera à prendre en compte lors de chirurgie programmée. En cas d'urgence, la prise d'aspirine n'empêchera évidemment pas l'intervention. Ainsi, seule l'aspirine possède un effet préventif, utilisé notamment en pathologie cardio-vasculaire, les autres AINS ayant au contraire comme nous le verrons plus loin un effet thrombogène.
5. Inhibition du développement des tumeurs coliques : cet effet, qui résulte essentiellement mais pas exclusivement de l'inhibition de la COX 2, a été démontré par des essais cliniques bien menés. Il ne s'agit cependant pas d'une indication validée par une autorisation officielle, la balance bénéfices risques de l'utilisation de ces médicaments, et notamment de l'aspirine, dans cette utilisation devant être précisée.

#### Éléments de pharmacocinétique utiles à la prescription

Les AINS sont des acides faibles ce qui conditionne leur métabolisme.

L'absorption peut se faire par de multiples voies. La voie orale assure une résorption rapide et quasi complète avec une concentration maximale obtenue le plus souvent entre 30 min et 2h (advilcaps : 30 min ; advil : 90 min ; kétoprofène 60 à 90 min ; diclofénac : 2h). Pour la naproxène, le pic sérique est plus tardif (5h). Les AINS peuvent s'administrer par voie rectale (voir l'argumentaire de la RPC n°8). Pour les voies parentérales, seule la voie intraveineuse est recommandée du fait de l'absence d'amélioration de la biodisponibilité des AINS par voie intramusculaire en comparaison de la voie orale. Enfin, les AINS peuvent s'administrer par voie locale : collyres, gels cutanés, pommades... Il convient de rappeler que l'administration de ces médicaments par voie locale ne dispense pas des effets indésirables systémiques. De plus, ces voies locales sont un facteur de sensibilisation aux effets indésirables systémiques. C'est dans ce cadre que rentrent les effets indésirables cutanés du kétoprofène.

Concernant la distribution, les AINS se fixent très fortement sur les protéines plasmatiques et notamment l'albumine, ce qui est un facteur expliquant au moins en partie les interactions médicamenteuses de cette famille avec les autres médicaments fortement fixés sur les protéines, comme par exemple les antivitamines K. Les AINS se distribuent largement dans les tissus cibles et notamment les articulations. Ils franchissent la barrière hémato-encéphalique, la barrière placentaire et on les retrouve dans le lait.

Concernant la métabolisation : Leur demi-vie après prise orale est comprise entre 1 et 2,5 heures (ibuprofène : 1 à 2h ; kétoprofène : 1,5 à 2h ; acide tiaprofénique : 1,5 à 2,5h ; diclofénac : 1 à 2h), justifiant plusieurs prises quotidiennes. Certains ont une demi-vie plus prolongée, comme la naproxène (13 à 15h) ou les oxicams (8 heures), expliquant leur utilisation dans les traitements de longue durée. Cette demi-vie peut être prolongée par certains artifices galéniques comme les formes LP ou l'association de formes immédiates et de forme LP dans la même présentation (exemple du Chronoindocid®). Cependant, la notion trop simpliste de l'intérêt majeur des formes LP mérite d'être discutée. Il existe, pour les AINS, une **corrélation claire entre la demi-vie plasmatique et la fréquence des effets indésirables, notamment digestifs**, ce qui explique que le risque d'ulcérations digestives soit plus important pour les AINS de la famille des oxicams (piroxicam) que pour les autres AINS à demi-vie plus courte. De plus, la persistance de fortes concentrations dans les tissus cibles peut exacerber les effets indésirables. **Des demi-vies brèves doivent en effet permettre, par rétrocontrôle, de compenser les effets indésirables dus à l'inhibition des prostaglandines au niveau rénal ou digestif** : on préfère ainsi, en pratique, les AINS à durée courte ou intermédiaire.

Les AINS, qui sont pour certains des promédicaments sont, dans tous les cas, métabolisés par le foie. **Chez l'enfant, le métabolisme hépatique est bien supérieur à celui de l'adulte ce qui explique la fréquente nécessité d'augmenter les posologies par rapport à l'adulte, notamment dans le cadre des rhumatismes inflammatoires chroniques.**

L'excrétion des AINS est rénale. Il conviendra d'être particulièrement prudent chez l'enfant déshydraté (voir l'argumentaire de ma RPC n°7).

#### Pharmacovigilance : effets indésirables des AINS

Les effets indésirables des AINS sont très fréquents et souvent méconnus. Les études pharmaco-épidémiologiques ont montré que les AINS étaient la première cause d'hospitalisation d'origine médicamenteuse (ex-aequo avec les antivitamines K). La première famille pharmacologique faisant l'objet de recommandations en matière de pharmacovigilance par les autorités de santé correspond aux AINS.

Quelle que soit leur voie d'administration, tous les AINS exposent aux mêmes effets indésirables dominés par les effets digestifs. Cependant, l'incidence d'un effet indésirable dépend de l'AINS, de sa durée d'utilisation, de sa posologie, du terrain du patient et des médicaments associés.

#### 1-Effets indésirables infectieux

La possibilité d'effets indésirables infectieux cliniques est discutée ci-dessus dans l'argumentaire de la RPC n°4. Le précédent paragraphe ne concerne donc que les données expérimentales. Les prostanoides (prostaglandines, thromboxanes), dont la synthèse est modifiée par les AINS, interagissent in vitro avec le système immunitaire (Whitehouse, 2005; Harizi et Gualde, 2005; Vassiliou et coll. 2004; Broere et coll., 2009; Baratelli et coll., 2005; Mahic et coll., 2006; Newberry et coll., 1999). Une étude effectuée sur un modèle de

fasciite nécrosante chez des lapins montre, dans le groupe traité par du diclofenac, une corrélation négative entre niveau d'inflammation et densité bactérienne (Guibal et coll., 1998). Dans une autre étude effectuée chez 20 rats, cette même molécule n'augmentait pas le risque de fasciite nécrosante cervicale après inoculation cervicale de *Peptostreptococcus* (Eter et coll., 2009). Nous n'avons pas retrouvé d'autres études animales sur AINS et risques infectieux.

2-Effets indésirables digestifs (voir aussi l'argumentaire de la RPC n°7)

**2.1-Les effets indésirables fonctionnels à type de nausées, gastralgies, dyspepsie, anorexie surviennent chez 10 à 20 % des patients** et s'observent avec tous les AINS. Comme ils résultent des propriétés acides faibles des AINS **et s'observent au moment du pic de concentration maxima**, ils peuvent être réduits, soit par l'ingestion concomitante de nourriture (prise au milieu du repas), soit par l'utilisation des formes LP qui sont en fait des formes à biodisponibilité réduite (c'est-à-dire avec un pic de concentration maxima abaissé).

2.2-Les ulcères digestifs.

On parle habituellement de PUS pour Perforations, Ulcérations, Saignements. Ils s'observent avec tous les AINS, y compris avec les coxibs et résultent, sur le plan pharmacodynamique, de l'inhibition de la COX 1. Les ulcérations s'avèrent asymptomatiques dans la moitié des cas. Les ulcères gastro intestinaux, classiquement localisés au niveau de la grande courbure gastrique, peuvent induire des hémorragies par perforation. On admet que les AINS multiplient l'incidence de ces ulcères par 2 à 4 et celle des saignements digestifs par 3. Cependant, le risque dépend étroitement du patient avec un certain nombre de circonstances favorisantes : âge avancé, consommation de tabac ou d'alcool, atteintes hépatiques ou rénales coexistantes, antécédent d'ulcères, ulcère évolutif, association à d'autres médicaments connus pour leurs risques de saignements comme les anticoagulants (héparines, anti-vitamines K, anticoagulants oraux directs), les corticoïdes, un autre AINS (y compris l'aspirine) et les antidépresseurs sérotoninergiques (fluoxétine et dérivés). De plus, le risque ulcéreux varie avec les différentes familles d'AINS (voir plus loin), celui-ci étant le plus élevé avec les AINS à longue demi-vie comme ceux de la famille des oxicams. Ces effets indésirables peuvent être prévenus par l'administration d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : cette association ne doit jamais être systématique mais réservée aux patients justifiant absolument d'un traitement par les AINS et porteurs des facteurs de risque cités plus haut.

3-Effets indésirables cutanés (voir aussi l'argumentaire de la RPC n°7)

Nombreux, ils sont expliqués par un mécanisme allergique et associés à toutes les voies d'administration : ils s'observent surtout après administration par voie orale mais on peut également les retrouver par voie topique comme la voie cutanée. On décrit trois types d'effets indésirables cutanés :

3.1-les prurits et urticaires s'observent avec tous les AINS mais surtout avec l'aspirine en association avec un bronchospasme. Le syndrome de Fernand Widal associe classiquement un asthme, une polyposse nasale et une intolérance à l'aspirine ou aux autres AINS.

3.2-des phénomènes de photosensibilisation peuvent survenir, mais ils sont, en pratique, particulièrement fréquents avec le kétoprofène gel Ketum®.

3.3-des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) peuvent être observées avec tous les AINS.

#### 4-Effets indésirables cardio-vasculaires (voir aussi l'argumentaire de la RPC n°7)

Ils sont souvent méconnus et dans tous les cas leur incidence reste sous-estimée. Il s'agit de :

4.1-Rétention hydrosodée expliquée par le bloc de la COX qui va s'opposer à l'effet vasodilatateur des prostaglandines conduisant au niveau systémique à une vasoconstriction artérielle et au niveau rénal à une diminution de la filtration glomérulaire : ainsi s'expliquent **les hausses tensionnelles observées sous AINS** ainsi que les aggravations des hypertensions artérielles jusque-là bien équilibrées lors de l'adjonction d'un AINS. Le risque d'hypertension artérielle est multiplié par 2 à 3 sous AINS. **La recherche d'un AINS, pris notamment en automédication, doit faire partie du bilan de toute hypertension artérielle nouvellement diagnostiquée** ou résistante. Par leur effet anti-prostaglandine résultant du blocage de la COX, les AINS peuvent décompenser une insuffisance cardiaque sous-jacente (risque majoré par 2). En cas d'insuffisance cardiaque, le risque est d'autant plus marqué en cas d'hypovolémie, d'hypoperfusion rénale, de déshydratation (attention aux périodes de canicule), d'association aux diurétiques, de syndrome néphrotique ou de cirrhose.

#### 4.2-Risques thrombotiques.

Ils résultent aussi du bloc de la COX. On les observe préférentiellement lors de l'utilisation de fortes doses dans des traitements continus. Ainsi s'expliquent les risques d'infarctus du myocarde (multiplié par 2 à 3 sous AINS), d'accident vasculaire cérébral, de thromboses artérielles. Il convient donc de rappeler que la prescription doit être prudente en cas d'artériopathie périphérique ou cérébrale, d'hypertension artérielle ou d'insuffisance cardiaque. On admet par exemple que les AINS multiplient le risque d'accident vasculaire cérébral par 2. Cet effet indésirable concerne tous les AINS, y compris les coxibs. Deux AINS semblent à part : le naproxène pour lequel le risque n'a pas été démontré mais ne peut être exclu formellement, et **l'ibuprofène pour lequel le risque n'a pas été démontré pour des posologies inférieures à 1200 mg par jour.**

#### 5-Les effets indésirables rénaux (voir aussi l'argumentaire de la RPC n°7)

On admet que les AINS multiplient par 2 le risque d'insuffisance rénale aiguë. Les effets indésirables rénaux sont de deux types.

5.1-Néphropathies fonctionnelles expliquées par la vasoconstriction glomérulaire avec diminution de la filtration glomérulaire secondaire à l'inhibition de la COX. Cet effet indésirable s'observe typiquement chez le sujet âgé et/ou déshydraté, insuffisant cardiaque, sous médicament natriurétique (diurétiques, médicaments du système rénine angiotensine aldostérone comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les sartans...).

#### 5.2-Néphropathies immunoallergiques

Elles surviennent typiquement chez la femme jeune, par exemple traitée par AINS pour dysménorrhée. Comme il s'agit d'un phénomène de sensibilisation, leur survenue contre-indique formellement la poursuite ou la reprise de l'AINS en cause (ainsi que les médicaments de la même famille chimique ; voir tableau 4).

Les effets indésirables rénaux semblent plus rares chez l'enfant que chez l'adulte. Il convient cependant d'être particulièrement prudent en cas d'hypovolémie ou de néphropathie coexistante.

#### 6-Effets indésirables neurosensoriels

Il s'agit céphalées, vertiges, acouphènes surtout observés après la prise de fortes doses d'aspirine.

#### 7-Effets indésirables gynéco obstétricaux

Ils résultent ici encore de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines utéroconstrictrices. Ainsi, l'effet tocolytique des AINS est responsable d'une possible augmentation de la durée de gestation avec ralentissement du travail.

L'effet vasoconstricteur des AINS expose également à une **fermeture prématurée du canal artériel** ainsi qu'à une insuffisance rénale du fœtus au cours du troisième trimestre de la grossesse : ils sont donc formellement contre-indiqués à partir du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse et, par prudence, non recommandés auparavant.

#### 8-Effets indésirables hématologiques (voir aussi l'argumentaire de la RPC n°7)

Les AINS peuvent être à l'origine de saignements digestifs occultes responsables d'anémie par carence martiale. Devant une anémie hypochrome, microcytaire et arégénérative, la recherche de prise chronique ou cachée d'aspirine ou d'AINS est obligatoire.

#### 9-Effets indésirables métaboliques

Les AINS favorisent la survenue d'hyperkaliémie surtout chez les patients à risque déjà traités par des médicaments hyperkaliémians (voir chapitre « Interactions Médicamenteuses »).

#### 10-Syndrome de Reye (voir aussi l'argumentaire de la RPC n°8)

Cet effet indésirable, observé uniquement avec l'aspirine et chez les enfants ou adolescents présentant des signes d'infections virales (en particulier varicelle), résulte d'une atteinte mitochondriale. Il s'agit d'une hépatopathie avec encéphalopathie, souvent mortelles. Ainsi, l'aspirine ne doit être administrée chez les enfants adolescents qu'après avis médical et le traitement suspendu en cas d'apparition de troubles du comportement ou encore de vomissements persistants.

#### 11-Asthme

Les relations entre AINS et asthme sont détaillées dans l'argumentaire de la RPC n°7.

#### 12-Saignements

Les risques de saignement liés aux traitements par AINS sont discutés au paragraphe 7 du présent chapitre et dans l'argumentaire de la RPC n°7.

#### Interactions médicamenteuses des AINS (voir aussi la RPC n°4)

Nombreuses, elles doivent être recherchées systématiquement chez tout patient recevant ces médicaments ou lors de l'instauration d'un nouveau traitement par cette famille pharmacologique. En dehors de l'association illogique et dangereuse à l'aspirine ou aux autres AINS (qui majore tous les effets indésirables cités plus haut), il s'agit des :

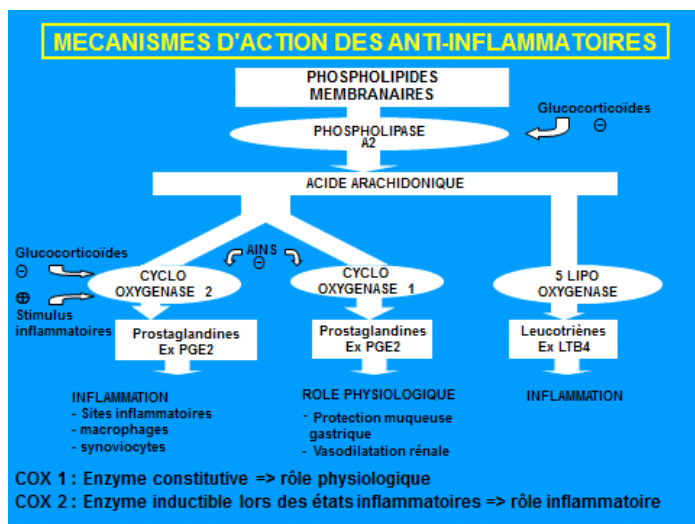
- Corticoïdes, dont l'association avec les AINS augmente le risque d'ulcères et d'hémorragie digestive. La réalité de risque accru d'ulcération gastroduodénale avec les corticoïdes seuls reste discuté : s'il existe ce risque est faible et le risque d'hémorragie digestive haute liée aux corticoïdes est faible aussi ;
- Anticoagulants, antiagrégants plaquettaires, antidépresseurs sérotoninergiques avec potentialisation du risque hémorragique ;

- Antihypertenseurs (diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sartans, bêtabloquants, inhibiteurs calciques ou autres), médicaments de l'insuffisance cardiaque puisque les AINS diminuent leur efficacité. Dans ce cadre, il convient d'individualiser la notion de « triple peine », résultant de l'association des AINS avec les diurétiques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ou les sartans) et conduisant à un risque d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hyperkaliémie ;
  - Lithium, car les AINS diminuent par interaction tubulaire l'élimination du lithium ce qui va conduire à un surdosage en lithium ;
  - Méthotrexate : les AINS augmentent les effets indésirables hématologiques du méthotrexate en diminuant son élimination rénale ;
  - Diphosphonates pour lesquels les AINS élèvent le risque gastro duodéal ;
  - Les médicaments exposant à une insuffisance rénale fonctionnelle (diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sartans...) ou encore organique (antibiotiques, antiviraux, anticancéreux, immunodépresseurs, produit de contraste...) augmentent avec les AINS les risques d'insuffisance rénale ;
  - Les médicaments hyperkaliémisants : sels de potassium, spironolactone et autres diurétiques hyperkaliémisants, médicaments du système rénine angiotensine, immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, immunoglobulines...), héparines ; époétines et un progestatif la drospérinone ;
  - Les médicaments photosensibilisants : psoralènes, photosensibilisants utilisés dans le cancer, fluoroquinolones, cyclines...
- Enfin, le risque de diminution de l'effet contraceptif des dispositifs intra-utérins, un moment suspecté, n'a jamais été confirmé et ne doit donc pas être retenu.

**Tableau 4. Principaux AINS et leurs 6 familles chimiques.**

<b>Classe Chimique</b>	<b>Dénomination Commune Internationale</b>
<b><i>Aryl Carboxyliques</i></b>	Acéclofénac Acide tiaprofénique Alminoprofène Diclofénac Etodolac Fénoprofène Flurbiprofène Ibuprofène Kétoprofène Nabumétone Naproxène
<b><i>Oxicams</i></b>	Méloxicam Piroxicam Ténoxicam
<b><i>Fénamates</i></b>	Acide niflumique Acide méfénamique
<b><i>Indoliques</i></b>	Indométacine Sulindac
<b><i>Coxibs</i></b>	Célécoxib Etoricoxib Parécoxib
<b><i>Salicylés</i></b>	Acide acétyl salicylique (aspirine)

**Figure 1. Mécanismes d'action des anti-inflammatoires.**



#### Bibliographie de l'Annexe 4

Baratelli F, Lin Y, Zhu L, et al. Prostaglandin E2 induces FOXP3 gene expression and T regulatory cell function in human CD4+ T cells. *J Immunol* 2005; 175: 1483-90.

Broere F, du Pre' MF, van Berkel LA, et al. Cyclooxygenase-2 in mucosal DC mediates induction of regulatory T cells in the intestine through suppression of IL-4. *Mucosal Immunol* 2009;2:254-64.

Eter EG, Khazzaka A, Mneimneh W, Karam-Sarkis D, Haddad A, Sarkis R. Does diclofenac increase the risk of cervical necrotizing fasciitis in a rat model? *Int J Exp Pathol* 2009;90:58-65.

Guibal F, Muffat-Joly M, Terris B, Garry L, Morel P, Carbon C. Effects of diclofenac on experimental streptococcal necrotizing fasciitis (NF) in rabbit. *Arch Dermatol Res* 1998; 290: 628-33.

Harizi H, Gualde N. The impact of eicosanoids on the crosstalk between innate and adaptive immunity: the key roles of dendritic cells. *Tissue Antigens* 2005;65:507-14.

Mahic M, Yaqub S, Johansson CC, et al. FOXP3+ CD4+CD25+ adaptive regulatory T cells express cyclooxygenase-2 and suppress effector T cells by a prostaglandin E2-dependent mechanism. *J Immunol* 2006; 177: 246-54.

Newberry RD, Stenson WF, Lorenz RG. Cyclooxygenase-2 dependent arachidonic acid metabolites are essential modulators of the intestinal immune responses to dietary antigen. *Nat Med* 1999; 5: 900-6.

Vassiliou E, Sharma V, Jing H, et coll. Prostaglandin E2 promotes the survival of bone marrow-derived dendritic cells. *J Immunol* 2004; 173: 6955-64.



Whitehouse MW. Prostanoids as friends, not foes: further evidence from the interference by cyclooxygenase-inhibitory drugs when inducing tolerance to experimental arthritogens in rats. *Inflammopharmacology* 2005;12:481-92.

*Autres articles de références ou revues générales récentes.*

Bounhoure JP, Bouvenot G, Montastruc JL. Risques cardiovasculaires des anti-inflammatoires non stéroïdiens chez le sujet âgé. Recommandations de prescription. Communiqué de l'Académie Nationale de Médecine, 2015, <http://www.academie-medecine.fr/publication100100460/>

Dills R, Anderson LA, Pierce CA. The role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in pediatric patients. *Pharmacol Res* 2012; 65: 5-8.

Grosser T, Smyth E, Fitzgerald GA. Anti-inflammatory, antipyretic and analgesic agents ; pharmacotherapy of gout. In: Goddman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th edition. L Brunton, B Chabner, B Knollman eds. Mc Graw Hill Medical, New York, 1 vol, 2011, 959-1004.

Pellicano R. Gastrointestinal damage by non-steroidal anti-inflammatory drugs: updated clinical considerations. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2014;60. :255-61.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Antiinflammatory and immunosuppressant drugs. In Rang and Dale's Pharmacology, 7th edition. Elsevier, Edinburgh, 1 vol, 2007, 318-335.

Revue Prescrire. Interactions Médicamenteuses: comprendre et décider. 2015, 655 pp