

L'acétaminophène et l'asthme chez l'enfant

Teeranai Sakulchit MD Ran D. Goldman MD FRCPC

Résumé

Question Un enfant ayant des antécédents d'asthme se présente à ma clinique avec une fièvre aiguë. J'ai entendu dire que l'acétaminophène pouvait être associé à des exacerbations de l'asthme. Est-il sécuritaire de recommander de l'acétaminophène pour cet enfant?

Réponse La plupart des études laissent entendre une association entre le recours à l'acétaminophène et le développement de l'asthme plus tard durant l'enfance. Toutefois, divers facteurs de confusion dans la conception des études pourraient avoir contribué à cette corrélation positive et, en l'absence d'une étude prospective contrôlée, il est difficile de confirmer cette constatation. Si l'enfant a des antécédents d'asthme connus, il est probablement sécuritaire d'administrer une unique dose d'acétaminophène sans s'inquiéter de précipiter des symptômes respiratoires indésirables. L'utilisation régulière d'acétaminophène pour soulager la fièvre ou la douleur ne semble pas exacerber davantage l'asthme chez les enfants que l'ibuprofène.



Cet article donne droit à des crédits d'autoapprentissage certifiés Mainpro+. Pour obtenir des crédits, rendez-vous sur www.cfp.ca et cliquez sur le lien Mainpro+.

The English version of this article is available at www.cfp.ca on the table of contents for the March 2017 issue on page 211.

L'acétaminophène est le médicament antipyrétique et analgésique en vente libre le plus largement utilisé chez les enfants¹. Son mode d'action n'est pas bien connu, mais sa similarité avec celui des anti-inflammatoires non stéroïdiens est généralement acceptée, en ce sens qu'il inhibe l'activité de la cyclooxygénase, entraînant notamment une inhibition prédominante de la cyclooxygénase de type 2^{2,3}. Cette inhibition réduit à son tour la concentration de prostaglandines E₂, ce qui abaisse le thermostat hypothalamique pour réduire la fièvre et l'activation des voies sérotonergiques inhibitoires descendantes pour produire une analgésie³. Même si l'acétaminophène est considéré comme un analgésique moins puissant que les anti-inflammatoires non stéroïdiens³, il est souvent préféré parce qu'il est mieux toléré et qu'il a un meilleur profil d'innocuité (absence d'effets indésirables comme les saignements associés à l'action antiplaquettaire et les malaises gastro-intestinaux)^{2,3}.

Par ailleurs, diverses observations épidémiologiques font valoir que l'utilisation de l'acétaminophène pourrait être un facteur de risque de développer l'asthme et de l'exacerber³. On croit que le métabolite de l'acétaminophène diminue les taux de glutathion dans les voies respiratoires et entraîne ainsi une vulnérabilité au stress oxydatif. Ce processus pourrait causer une inflammation des voies aériennes, une bronchoconstriction et les symptômes subséquents de l'asthme⁴.

L'acétaminophène et le développement de l'asthme

Utilisation de l'acétaminophène tôt dans l'enfance. Plusieurs études signalent des constatations contradictoires concernant la présence d'une association entre l'utilisation d'acétaminophène durant la première année de vie et le développement de l'asthme durant l'enfance. Beasley et ses collègues⁵ ont effectué une étude transversale dans le contexte d'un programme de recherche international, l'International Study of Asthma and Allergies in Childhood, et ont obtenu les réponses des parents de 205 487 enfants de 6 et 7 ans, soignés dans 73 centres de 31 pays, à des questionnaires sur les symptômes d'asthme, de rhinoconjonctivite et d'eczéma. Ils ont aussi posé des questions sur l'utilisation d'acétaminophène durant la première année de vie et la fréquence de l'utilisation d'acétaminophène au cours des 12 mois précédant le sondage. Le recours à l'acétaminophène pour la fièvre durant la première année de vie était associé à un risque de développer l'asthme (rapport de cotes [RC] = 1,46, IC à 95% de 1,36 à 1,56). Cette étude a été incluse dans une révision systématique et une méta-analyse comportant 13 études transversales, 4 études de cohortes et 2 études de cas-témoins⁶. Le risque d'asthme chez les enfants qui avaient pris de l'acétaminophène durant leur première année de vie était plus élevé de manière statistiquement significative que celui des enfants n'en ayant pas pris (RC = 1,47, IC à 95% de 1,36 à 1,56).

La même association directe a été signalée dans 4 autres études. Une étude transversale auprès de

16 933 enfants de 6 et 7 ans en Italie rapportait que l'administration d'acétaminophène durant la première année de vie était associée à une sibilance précoce (symptômes durant les 2 premières années de vie) (RC=2,27, IC à 95% de 1,98 à 2,62) et à une sibilance persistante (symptômes durant les 2 premières années de vie et au cours des 12 mois précédant l'étude) (RC=1,77, IC à 95% de 1,49 à 2,10), tandis que l'association avec la sibilance à apparition tardive (symptômes au cours des 12 mois précédant l'étude) était faible (RC=1,12, IC à 95% de 0,97 à 1,31)⁷. Gonzalez-Barcala et ses collaborateurs⁸ ont rapporté qu'après ajustements selon le sexe, l'indice de masse corporelle, la présence d'animaux domestiques à la maison, le niveau d'éducation maternelle, l'asthme parental et le tabagisme d'un parent, la consommation d'acétaminophène durant la première année de vie était associée à l'asthme (RC=2,04, IC à 95% de 1,79 à 2,31 pour une sibilance à un moment donné) chez plus de 20 000 enfants espagnols de 6 et 7 ans. Des constatations semblables sont signalées chez 1037 enfants âgés de 5 à 9 ans au Portugal⁹. L'utilisation précoce de l'acétaminophène était associée à un risque d'avoir au moins un épisode de crise d'asthme dans la vie (RC=2,9, IC à 95% de 1,8 à 4,5), au moins un épisode de crise d'asthme au cours des 12 mois précédant l'étude (RC=2,4, IC à 95% de 1,5 à 3,6) et au moins un épisode de sibilance (RC=2,5, IC à 95% de 1,8 à 2,4). De plus, parmi 263 620 enfants taiwanais nés en 1998 et suivis jusqu'à l'âge de 6 ans, une relation positive a été documentée entre l'exposition à l'acétaminophène ou aux antibiotiques durant la première année de vie et le développement de maladies allergiques (dermatite atopique, asthme et rhinite allergique)¹⁰. Le risque relatif (hazard ratio) ajusté pour le développement de l'asthme était de 1,66 (IC à 95% de 1,58 à 1,74) chez les enfants qui avaient été exposés seulement à l'acétaminophène et de 1,73 (IC à 95% de 1,66 à 1,81) chez les enfants exposés à la fois à l'acétaminophène et aux antibiotiques¹⁰.

À l'opposé, 4 études n'ont établi aucun lien entre l'utilisation de l'acétaminophène durant la première année de vie et le développement de l'asthme. Lowe et ses collaborateurs¹¹ ont conclu que l'usage d'acétaminophène tôt dans la vie de 620 enfants australiens, suivis de la naissance jusqu'à l'âge de 7 ans et ayant des antécédents familiaux de maladies allergiques, était faiblement associé à un risque d'asthme infantile accru (RC brut = 1,18, IC à 95% de 1,00 à 1,39, par nombre de jours d'utilisation multiplié par 2). De plus, après ajustements en fonction de la fréquence des infections respiratoires, cette association faiblissait encore plus (RC=1,08, IC à 95% de 0,91 à 1,29).

Une étude de cohorte depuis la naissance en Nouvelle-Zélande comportait un questionnaire concernant l'exposition à l'acétaminophène entre la naissance et l'âge de 15 mois (n = 505),

de même que les données sur les paramètres à l'âge de 6 ans¹². Le RC ajusté selon l'effet sur l'asthme de l'exposition à l'acétaminophène tôt dans la vie était de 1,78; toutefois, l'IC à 95% et la valeur *p* faisaient valoir que ce résultat n'était pas significatif (IC à 95% de 0,75 à 4,21; *p* = ,19). Des constatations semblables chez 9910 enfants taiwanais nés en 2003 n'étaient pas statistiquement significatives, avec un rapport de risque de 1,1 (IC à 95% de 0,95 à 1,29)¹⁰.

Dans une étude cas-témoins auprès de familles iraniennes ayant des enfants de 2 à 8 ans, l'utilisation d'acétaminophène durant la première année de vie a été signalée par 172 (97%) et 390 (99%) des tuteurs, respectivement dans le groupe des cas et le groupe témoin. L'usage d'acétaminophène durant cette période de la vie n'avait aucune association avec le risque d'asthme (*p* = ,19)¹³.

Utilisation récente d'acétaminophène. Diverses études ont laissé supposer l'existence d'une association entre l'utilisation d'acétaminophène dans les 12 mois précédant les études et le développement de l'asthme. Dans une révision systématique et une méta-analyse⁶, le risque d'asthme chez les enfants ayant pris de l'acétaminophène durant l'année précédant le diagnostic d'asthme était élevé (RC=1,60, IC à 95% de 1,48 à 1,74). Une étude effectuée en Espagne a aussi signalé que l'utilisation d'acétaminophène durant les 12 mois avant l'étude augmentait la probabilité de sibilance à un moment ou l'autre chez de jeunes enfants (RC=3,32, IC à 95% de 2,51 à 4,41). Un risque de développer l'asthme après une utilisation récente d'acétaminophène a aussi été rapporté chez des adolescents de 13 et 14 ans (RC=2,12, IC à 95% de 1,68 à 2,67)⁸.

Les données probantes semblent demeurer contradictoires, et la plupart des études rétrospectives laissent supposer une certaine association entre l'utilisation d'acétaminophène tôt dans la vie et le développement de l'asthme plus tard durant l'enfance.

Association proportionnelle à la fréquence d'utilisation

On a suggéré qu'il existait une association proportionnelle à la fréquence de l'utilisation de l'acétaminophène durant l'enfance. En se fondant sur les données tirées d'un questionnaire portant sur 1006 enfants éthiopiens, Amberbir et ses collègues¹⁴ ont rapporté qu'à l'âge de 3 ans, le risque de sibilance était accru si les enfants avaient reçu de 1 à 3 comprimés d'acétaminophène (la dose n'est pas signalée) durant le mois précédant l'étude par rapport à ceux qui n'avaient jamais pris ce médicament (RC ajusté = 1,88, IC à 95% de 1,03 à 3,44). Les enfants qui avaient reçu 4 comprimés ou plus avaient un risque plus élevé de manière statistiquement significative (RC ajusté = 7,25, IC à 95% de 2,02 à 25,95).

Par la suite, ces enfants ont été suivis jusqu'à l'âge de 5 ans, et une forte exposition (utilisation d'acétaminophène durant le mois précédant à l'âge de 1 et 3 ans) était associée à un risque d'une nouvelle apparition de sibilance (RC ajusté = 3,64, IC à 95% de 1,34 à 9,90) par rapport aux enfants n'ayant pas pris le médicament¹⁵.

L'exposition à l'acétaminophène plus tard durant l'enfance était aussi reliée au développement de l'asthme. Parmi 914 enfants en Nouvelle-Zélande¹², le RC pour le développement de l'asthme chez les enfants ayant été exposés de 3 à 10 fois à l'acétaminophène (sans dosage précisé) entre 5 et 6 ans était de 1,63 (IC à 95% de 0,92 à 2,89), tandis que le RC pour ceux qui y avaient été exposés plus de 10 fois se situait à 2,16 (IC à 95% de 1,19 à 3,92) en comparaison de ceux qui en avaient pris de 0 à 2 fois, après ajustements en fonction de facteurs de confusion potentiels, comme le nombre d'infections pulmonaires et l'utilisation d'antibiotiques. Des résultats semblables ont été observés dans l'étude effectuée en Iran¹³. Une association entre l'utilisation d'acétaminophène durant l'année précédant l'étude et l'asthme chez les enfants de 2 à 8 ans a été signalée en fonction de la fréquence d'utilisation, les risques étant plus élevés de développer l'asthme si l'acétaminophène était utilisé 1 fois aux 2 à 3 mois (RC = 3,35, IC à 95% de 1,82 à 6,17) ou s'il était pris chaque mois (RC = 4,22, IC à 95% de 2,36 à 7,55) par rapport à une seule ou aucune utilisation ($p < ,001$ pour les 2).

Beasley et ses collègues⁵ ont aussi indiqué que si les enfants prenaient de l'acétaminophène au moins 1 fois par année («utilisation modérée»), le risque de développer l'asthme était plus élevé (RC = 1,61, IC à 95% de 1,46 à 1,77) en comparaison d'aucun usage. Le RC augmentait à 3,23 (IC à 95% de 2,91 à 3,60) lorsque la fréquence d'utilisation de l'acétaminophène passait à au moins 1 fois par mois («utilisation importante»). Une telle association a aussi été signalée dans une autre étude de grande envergure par les mêmes auteurs auprès de 322 959 adolescents de 13 et 14 ans soignés dans 113 centres de 50 pays¹⁶. Si les participants avaient fait un usage «modéré» au cours de l'année précédente, le RC était de 1,43 (IC à 95% de 1,33 à 1,53); toutefois, si l'utilisation était «importante», le RC augmentait à 2,51 (IC à 95% de 2,33 à 2,70) par rapport à aucun usage.

Nous concluons qu'il y a un consensus concernant une association proportionnelle entre la fréquence d'utilisation de l'acétaminophène et le développement de l'asthme.

L'acétaminophène et l'exacerbation de l'asthme

À l'échelle internationale, des chercheurs se sont aussi penchés sur l'exacerbation de l'asthme par opposition au développement de la maladie. Dans une récente étude randomisée contrôlée multicentrique¹⁷, on a prescrit à 300 enfants de 12 à 59 mois souffrant d'asthme léger persistant de l'acétaminophène ou encore de

l'ibuprofène pour la prise en charge de la fièvre ou de la douleur. Pendant une période de suivi de 46 semaines, le nombre d'exacerbations était semblable (0,81 et 0,87 par participant dans les groupes prenant respectivement de l'acétaminophène et de l'ibuprofène [risque relatif de 0,94, IC à 95% de 0,69 à 1,28; $p = ,67$]). Les autres paramètres, tels que le pourcentage de jours où l'asthme était contrôlé, l'utilisation de l'inhalateur de secours à l'albutérol et le recours non prévu aux soins de santé pour cause d'asthme, n'étaient pas non plus significativement différents.


Une autre étude randomisée contrôlée effectuée en Israël¹⁸ ne signalait aucun changement significatif dans les constatations à l'examen physique, les résultats de la spirométrie et la fraction d'oxyde nitrique dans l'air exhalé avant et 60 minutes après l'ingestion d'une dose unique d'acétaminophène (15 mg/kg [160 mg/ml]) ou d'un placebo de même volume chez 42 enfants asthmatiques et 21 enfants témoins en santé jumelés selon l'âge.

Par conséquent, une seule dose d'acétaminophène chez des enfants ayant des antécédents sous-jacents d'asthme ne précipite pas de crise de manière significative et l'usage à long terme d'acétaminophène cause des exacerbations de l'asthme dans la même mesure que l'ibuprofène.

Limites de la recherche

Les données probantes corroborant une association entre l'utilisation de l'acétaminophène et le développement de l'asthme doivent être examinées en ayant à l'esprit diverses limitations. Le recours à des sondages pourrait avoir suscité un biais de remémoration par les parents. De plus, l'un des problèmes les plus confusionnels se situe dans l'indication de l'administration du médicament. Parce que les infections des voies respiratoires entraînent souvent l'asthme, les enfants qui ont manifesté une symptomatologie de l'asthme pourraient avoir reçu plus d'acétaminophène pour leur fièvre, leur inconfort et leurs symptômes respiratoires. En l'absence d'une étude contrôlée (randomisée et en aveugle), il est impossible de conclure que l'acétaminophène est la cause de l'asthme (ou qu'il est même clairement associé à cette maladie).

Conclusion

Selon des études transversales, par questionnaires, de cohortes et cas-témoins, il existe une certaine association entre l'utilisation d'acétaminophène et le développement de l'asthme chez les enfants. Par ailleurs, compte tenu des limites dans la méthodologie, on ne devrait pas s'abstenir pour le moment de donner de l'acétaminophène aux enfants, jusqu'à ce que des études contrôlées d'envergure soient effectuées pour confirmer cet effet. L'utilisation d'acétaminophène ne précipite pas l'exacerbation de l'asthme. 

Intérêts concurrents

Aucun déclaré

Correspondance

D^r Ran D. Goldman; courriel rgoldman@cw.bc.ca

Références

1. Goldman RD. Acetaminophen in children. An old drug with new warnings. *Can Fam Physician* 2013;59:1065-6 (ang), e449-50 (fr).
2. Anderson BJ. Paracetamol (acetaminophen): mechanisms of action. *Paediatr Anaesth* 2008;18(10):915-21.
3. Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology* 2013;21(3):201-32. Publ. en ligne du 30 mai 2013.
4. Dimova S, Hoet PH, Dinsdale D, Nemery B. Acetaminophen decreases intracellular glutathione levels and modulates cytokine production in human alveolar macrophages and type II pneumocytes in vitro. *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37(8):1727-37. Publ. en ligne du 26 avr. 2005.
5. Beasley R, Clayton T, Crane J, von Mutius E, Lai CK, Montefort S et coll. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet* 2008;372(9643):1039-48.
6. Etminan M, Sadatsafavi M, Jafari S, Doyle-Waters M, Aminzadeh K, Fitzgerald JM. Acetaminophen use and the risk of asthma in children and adults: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009;136(5):1316-23. Publ. en ligne du 20 août 2009.
7. Rusconi F, Gagliardi L, Galassi C, Forastiere F, Brunetti L, La Grutta S et coll. Paracetamol and antibiotics in childhood and subsequent development of wheezing/asthma: association or causation? *Int J Epidemiol* 2011;40(3):662-7. Publ. en ligne du 23 janv. 2011.
8. Gonzalez-Barcala FJ, Pertega S, Perez Castro T, Sampedro M, Sanchez Lastres J, San Jose Gonzalez MA et coll. Exposure to paracetamol and asthma symptoms. *Eur J Public Health* 2013;23(4):706-10. Publ. en ligne du 29 mai 2012.
9. Muc M, Padez C, Pinto AM. Exposure to paracetamol and antibiotics in early life and elevated risk of asthma in childhood. *Adv Exp Med Biol* 2013;788:393-400.
10. Wang JY, Liu LF, Chen CY, Huang YW, Hsiung CA, Tsai HJ. Acetaminophen and/or antibiotic use in early life and the development of childhood allergic diseases. *Int J Epidemiol* 2013;42(4):1087-99.
11. Lowe AJ, Carlin JB, Bennett CM, Hosking CS, Allen KJ, Robertson CF et coll. Paracetamol use in early life and asthma: prospective birth cohort study. *BMJ* 2010;341:c4616.
12. Wickens K, Beasley R, Town I, Epton M, Pattemore P, Ingham T et coll. The effects of early and late paracetamol exposure on asthma and atopy: a birth cohort. *Clin Exp Allergy* 2011;41(3):399-406. Publ. en ligne du 29 sept. 2010.

13. Oshnouei S, Salarilak S, Khalkhali A, Karamyar M, Rahimi Rad M, Delpishe A. Effects of acetaminophen consumption in asthmatic children. *Iran Red Crescent Med J* 2012;14(10):641-6. Publ. en ligne du 30 oct. 2012.
14. Amberbir A, Medhin G, Alem A, Britton J, Davey G, Venn A. The role of acetaminophen and geohelminth infection on the incidence of wheeze and eczema: a longitudinal birth-cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(2):165-70. Publ. en ligne du 8 oct. 2010.
15. Amberbir A, Medhin G, Hanlon C, Britton J, Davey G, Venn A. Effects of early life paracetamol use on the incidence of allergic disease and sensitization: 5 year follow-up of an Ethiopian birth cohort. *PLoS One* 2014;9(4):e93869.
16. Beasley RW, Clayton TO, Crane J, Lai CK, Montefort SR, Mutius Ev et coll. Acetaminophen use and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in adolescents: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(2):171-8. Publ. en ligne du 13 août 2010.
17. Sheehan WJ, Mauger DT, Paul IM, Moy JN, Boehmer SJ, Szefer SJ et coll. Acetaminophen versus ibuprofen in young children with mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2016;375(7):619-30.
18. Soferman R, Tsivion A, Farber M, Sivan Y. The effect of a single dose of acetaminophen on airways response in children with asthma. *Clin Pediatr (Phila)* 2013;52(1):42-8. Publ. en ligne du 9 oct. 2012.



Mise à jour sur la santé des enfants est produite par le programme de recherche en thérapeutique d'urgence pédiatrique (PRETx à www.pretx.org) du BC Children's Hospital à Vancouver, en Colombie-Britannique. Le D^r Sakulchit est membre et le D^r Goldman est directeur du programme PRETx. Le programme PRETx a pour mission de favoriser la santé des enfants en effectuant de la recherche fondée sur les données probantes en thérapeutique dans le domaine de la médecine d'urgence pédiatrique.

Avez-vous des questions sur les effets des médicaments, des produits chimiques, du rayonnement ou des infections chez les enfants? Nous vous invitons à les poser au programme PRETx par télécopieur au 604 875-2414; nous y répondrons dans de futures Mises à jour sur la santé des enfants. Les Mises à jour sur la santé des enfants publiées sont accessibles dans le site web du *Médecin de famille canadien* (www.cfp.ca).
