

## MISE AU POINT SUR LA PRISE EN CHARGE DE LA FIEVRE CHEZ L'ENFANT

### **Introduction**

A la suite de l'identification d'effets indésirables rares, mais particulièrement graves, associés à la prise d'antipyrétiques chez l'enfant, certaines stratégies de traitement de la fièvre ont récemment été remises en cause. Par ailleurs, l'objectif de la prise en charge de l'enfant fébrile a considérablement évolué au cours des dernières années ; il est désormais plus centré sur l'amélioration de son confort que sur une recherche systématique de l'apyrexie.

Dans ce contexte, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a souhaité redéfinir les bénéfices attendus des différents types de traitement et préciser les risques, qui doivent être pris en compte lors de la prescription. A partir des données actualisées de pharmacovigilance, l'Afssaps a élaboré la présente mise au point, avec la participation d'un groupe d'experts et en liaison avec la Société Française de Pédiatrie.

### **La fièvre : définition et méthodes de mesure**

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

Au niveau cérébral, la température corporelle est déterminée par le centre thermorégulateur ; le point d'équilibre thermique est déplacé vers le haut en cas de fièvre. Elle se distingue en cela de l'hyperthermie, où l'augmentation de la température est due à une accumulation de chaleur d'origine exogène (coup de chaleur) ou endogène (effort physique intense, par exemple).

Il n'y a pas de consensus pour différencier les fièvres « modérées » ou « élevées » en fonction du niveau de température. Des fièvres, la plupart du temps très élevées (plus de 41°C), peuvent s'accompagner exceptionnellement de défaillance multi-viscérale, dans le cadre d'un syndrome « fièvre-hyperthermie » chez des enfants trop couverts<sup>1</sup>.

La méthode de référence pour mesurer la température corporelle est le thermomètre électronique par voie rectale. En pratique quotidienne, certaines méthodes de dépistage, moins précises, sont intéressantes parce qu'elles évitent le stress, voire les traumatismes, que peut entraîner la prise de température rectale ; on peut ainsi utiliser les bandeaux à cristaux liquides à apposer sur le front, le thermomètre électronique par voie buccale ou axillaire (qui nécessite des temps de prise plus longs et a l'inconvénient d'une sous-estimation fréquente) et le thermomètre à infrarouge, généralement utilisé par voie auriculaire, qui présente l'avantage d'un temps de prise très rapide (une seconde)<sup>2</sup>.

### **Rôle physiopathologique de la fièvre**

La fièvre est un des moyens de réponse de l'organisme aux infections<sup>3</sup>. Elle est également présente dans les maladies inflammatoires, rares chez l'enfant.

La fièvre peut avoir un effet bénéfique lors d'infections invasives sévères (purpura infectieux, septicémie) et il a été observé que des infections graves non fébriles étaient associées à une augmentation de la mortalité<sup>4,5,6,7,8,9</sup>. Par ailleurs, quelques publications indiquent que l'utilisation d'antipyrétiques pourrait retarder la guérison de certaines infections virales<sup>10,11,12</sup>.

Au total, il n'existe cependant pas de données ayant un niveau de preuve suffisant pour soutenir l'hypothèse que la fièvre doit être respectée<sup>13</sup>.

## **Les objectifs du traitement**

En dehors de pathologies neurologiques (méningites, encéphalites...), pouvant se compliquer de convulsions et nécessitant un traitement étiologique urgent, des convulsions peuvent être observées lors d'accès de fièvre, chez 2 à 5% des enfants, jusqu'à l'âge de 5 ans, avec une incidence maximale entre 18 et 24 mois ; ces enfants présentent généralement une prédisposition familiale<sup>14</sup>. Il n'existe pas de donnée en faveur d'un effet préventif du traitement antipyrétique, sur la survenue de ces convulsions en climat fébrile.

Chez des enfants ayant des antécédents de fièvre accompagnée de convulsions, le risque de récurrence est élevé au cours des deux années qui suivent le premier épisode, surtout si la première crise a eu lieu avant l'âge de 2 ans<sup>15</sup> ; aucun des médicaments, qui ont pu être étudiés versus placebo (notamment l'ibuprofène, le paracétamol, le diazépam, seuls ou en association), n'a démontré une efficacité préventive lors d'administration au moment des poussées fébriles<sup>16,17,18</sup>. Il en est de même pour les méthodes physiques<sup>19</sup>.

Au total, il faut souligner :

- que la fièvre n'est qu'un symptôme,
- qu'elle n'entraîne que très rarement des complications et qu'il n'existe pas de traitement préventif des convulsions.

Il n'y a donc pas lieu de la craindre spécifiquement. La recherche de l'apyrexie ne constitue pas un objectif en soi et ne doit pas conduire à des traitements systématiques (notamment pour maintenir l'enfant en collectivité). En revanche, la fièvre peut s'accompagner d'un inconfort (diminution de l'activité, de la vigilance, de l'appétit, des rapports sociaux, présence de céphalées, changement de l'humeur...) qui peut être important et dont le soulagement est justifié.

Par ailleurs, toute fièvre nécessite une recherche de sa cause, ce qui pourra conduire à un traitement spécifique ; de plus, cette recherche peut apporter des éléments importants pour le choix du traitement symptomatique en identifiant, par exemple, une contre-indication éventuelle à tel ou tel antipyrétique.

## **Modalités de traitement**

### ***A - Méthodes physiques***

Elles reproduisent les échanges que l'organisme met naturellement en jeu avec le milieu extérieur pour assurer sa régulation thermique ;

- par radiation (déshabillage),
- par conduction (prise de boissons fraîches, bain frais, poches de glace...)
- par évaporation (brumisation, mouillage)
- par convection (utilisation d'un ventilateur, qui potentialise par exemple l'effet du mouillage ou du déshabillage).

Les facteurs limitants de ces différentes méthodes physiques sont :

- l'absence d'étude de méthodologie correcte les évaluant,
- une efficacité modeste, seules quelques études sur le mouillage apportant la preuve d'un effet antipyrétique<sup>13</sup>,
- un effet qui cesse très rapidement à l'arrêt de la méthode de refroidissement,
- et surtout, un inconfort, parfois important et toujours présent, car tout ce qui tend à réduire la température déterminée par l'organisme au niveau central est perçu comme désagréable<sup>20</sup>.

Au total, trois mesures simples, en association au traitement médicamenteux, sont à privilégier :

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

L'utilité des autres mesures, en particulier le bain frais, est remise en cause au regard de leurs inconvénients.

## **B - Médicaments**

A la différence des méthodes physiques, ils agissent principalement sur les mécanismes de régulation centrale de la température corporelle. En France, quatre médicaments peuvent être utilisés, en première intention :

- le paracétamol ;
- l'ibuprofène et le kétoprofène, dérivés arylcarboxyliques, seuls anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de la fièvre chez l'enfant ; à noter que trois autres AINS peuvent être utilisés en pédiatrie (l'acide méfénamique, l'acide niflumique et l'acide tiaprofénique), mais pas pour leurs propriétés antipyrétiques ;
- l'aspirine (acide acétylsalicylique), qui est également un AINS, puisqu'elle en partage le mode d'action (inhibition de la synthèse des prostaglandines par blocage des cyclo-oxygénases), mais qui se distingue des autres médicaments de cette classe par un effet indésirable particulier, le syndrome de Reye (cf. ci-dessous).

De ces quatre médicaments, seul le kétoprofène à usage pédiatrique, encore peu utilisé, est inscrit sur la liste II ; la grande majorité des spécialités, utilisées pour le traitement de la fièvre chez l'enfant, est donc aujourd'hui disponible sans ordonnance. Alors que le traitement antipyrétique est souvent instauré de manière spontanée par les familles, la prescription médicale conserve pourtant une influence déterminante, les médicaments ci-dessus ayant donné lieu, en France, à plus de 20 millions de prescriptions au cours de l'année 2003.

Au vu de deux méta-analyses récentes, il semble que l'ibuprofène aurait, après administration d'une dose unique, une efficacité légèrement supérieure au paracétamol, notamment en terme de rapidité d'action, avantage qui ne peut cependant pas être affirmé compte tenu de la diversité des méthodologies mises en œuvre<sup>21-22</sup>. Plus que la lutte contre la fièvre, c'est l'amélioration du confort de l'enfant qui est désormais l'objectif principal du traitement ; à ce titre, le paracétamol semble efficace sur l'activité et la vigilance<sup>23</sup>. Au total, on peut considérer que le paracétamol, l'ibuprofène et l'aspirine, utilisés aux posologies recommandées par l'AMM, ont une efficacité identique. En revanche, le profil d'effets indésirables des trois molécules diffère sensiblement, ce qui en fait un critère de choix déterminant.

### Le paracétamol

Il a des effets antipyrétiques et antalgiques, mais son mode d'action n'est pas complètement connu. Il ne partage pas les effets indésirables communs aux AINS (notamment aux niveaux digestif et rénal) et présente un faible risque d'interactions médicamenteuses, ce qui n'est pas le cas des AINS. Les principaux effets indésirables du paracétamol sont :

- *Toxicité hépatique* : une cytololyse hépatique peut survenir dans deux circonstances :
  - lors de l'administration de doses quotidiennes supra-thérapeutiques en prises répétées. La multiplication des prises, les erreurs d'administration ou encore l'administration concomitante de plusieurs médicaments contenant du paracétamol sont les principales causes de surdosage. Les familles doivent être mises en garde contre ce risque de surdosage. En effet, environ 140 spécialités, à usage pédiatrique et contenant du paracétamol, sont commercialisées en France et, lors de la prescription, il convient de vérifier l'absence de paracétamol dans la composition des autres médicaments pris simultanément.
  - en cas de prise massive en une seule fois, la dose hépatotoxique étant de plus de 150 mg/kg chez l'enfant.
- *Allergie* : elle est exceptionnelle.
- *Thrombopénie* : des cas très exceptionnels ont été signalés.

En 2003, l'utilisation du paracétamol, en France, restait largement prédominante chez l'enfant, avec près des deux tiers des prescriptions.

### Les AINS

Ils présentent des effets antipyrétiques, antalgiques et anti-inflammatoires, liés à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. L'effet anti-inflammatoire reste cependant minime aux posologies antipyrétiques et antalgiques de ces produits et n'apporte pas un gain démontré pour le traitement de la fièvre chez l'enfant. L'ibuprofène est indiqué chez l'enfant de plus de 3 mois et le kétoprofène chez l'enfant de plus de 6 mois. Suite à la commercialisation d'un nombre important de spécialités contenant de l'ibuprofène, on se trouve confronté au même risque de prises concomitantes que celui décrit ci-dessus pour le paracétamol. Les principaux effets indésirables de ces AINS sont :

- *Infections des tissus mous* : en 2003, la Commission nationale de pharmacovigilance a examiné 22 cas d'abcès cutané, de cellulite, de fasciite, de fasciite nécrosante, d'infection cutanée, de nécrose cutanée, de pyodermite et de pyodermite gangréneuse, survenus chez des enfants de moins de 15

ans ; ceux-ci étaient atteints de varicelle dans 18 cas. La varicelle peut, exceptionnellement, être à l'origine de graves complications infectieuses de la peau et des tissus mous et quelques publications internationales ne permettent pas d'écarter le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections<sup>24,25</sup>. Dans ces conditions, la prise d'AINS doit être évitée en contexte de varicelle.

- *Effets indésirables digestifs* : en 2003, une enquête nationale de pharmacovigilance a recensé des cas exceptionnels d'hémorragies digestives et d'ulcérations œsophagiennes ou gastriques, chez l'enfant de moins de 15 ans, confirmant le risque décrit dans la littérature internationale<sup>26</sup>.
- *Effets indésirables rénaux* : en 2004, une enquête nationale de pharmacovigilance portant sur les AINS aryl-carboxyliques a recensé des cas exceptionnels d'insuffisance rénale aiguë, qui sont également décrits dans la littérature<sup>27</sup>. La déshydratation (notamment en cas de gastro-entérite) et la présence d'un terrain particulier (insuffisance rénale débutante, rein unique) sont des facteurs favorisants.
- *Effets sur l'hémostase* : l'action réversible des AINS sur les plaquettes sanguines entraîne un risque d'allongement du temps de saignement.
- *Autres* : d'exceptionnelles réactions allergiques cutanées, atteintes cutanées sévères (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell), atteintes hématologiques (anémie hémolytique, neutropénie...) et atteintes hépatiques (cytolyse, cholestase...) ont également été rapportées.

En France, l'ibuprofène représente environ 25 % du total des prescriptions d'antipyrétiques chez l'enfant et a vu son utilisation considérablement progresser ces dernières années.

### L'aspirine

Du fait de son mode d'action commun avec les AINS, elle en partage les effets indésirables, notamment en ce qui concerne les risques allergique, digestif et rénal. En outre, il faut rappeler la survenue éventuelle des effets indésirables suivants :

- *Syndrome de Reye* : l'utilisation de l'aspirine chez l'enfant est significativement associée à la survenue de ce syndrome (atteinte cérébrale non inflammatoire et atteinte hépatique) souvent mortel, dans un contexte d'infection virale. En France, son incidence était, en 1996, de 0,7/100 000 enfants.
- *Effets sur l'hémostase* : du fait d'une inhibition irréversible de la cyclo-oxygénase plaquettaire, l'aspirine allonge, de façon marquée, le temps de saignement.
- *Toxicité aiguë* : elle survient pour une dose unitaire supérieure à 120 mg/kg, qui entraîne des signes respiratoires (hyperpnée), des anomalies métaboliques (acidose, troubles de l'équilibre acido-basique), des troubles neurologiques et digestifs.

Au contraire de l'ibuprofène, l'utilisation de l'aspirine chez l'enfant s'est restreinte au cours des dernières années pour se situer, en France, aux environs de 5 % du total des prescriptions d'antipyrétiques.

## En pratique

La fièvre de l'enfant ne représente pas, par elle-même et sauf cas très particuliers, un danger. Après recherche de la cause, la prise en charge éventuelle d'une fièvre persistante, supérieure à 38,5°C, dans un contexte aigu, conduit à un traitement à visée symptomatique qui repose sur les principes suivants :

- **conseiller à l'entourage :**

- d'éviter de couvrir l'enfant,
- d'aérer la pièce,
- de faire boire l'enfant le plus souvent possible.

Ces mesures simples contribuent à limiter l'ascension de la température, à augmenter l'efficacité du traitement médicamenteux et à maintenir une hydratation correcte de l'enfant. Les autres méthodes physiques, comme le bain à 2°C en dessous de la température corporelle, ne sont utiles que si elles ne vont pas à l'encontre de l'objectif principal du traitement, qui est la lutte contre l'inconfort.

- **ne prescrire qu'un seul médicament antipyrétique**, aucune étude n'ayant démontré l'intérêt d'une alternance ou d'une association systématique ; seule, une fièvre mal tolérée, malgré un traitement bien conduit pendant au moins 24 heures, nécessite une réévaluation médicale, qui seule peut juger du bien-fondé de la substitution éventuelle du médicament, voire de l'adjonction d'un second antipyrétique. De plus, il est déconseillé d'associer l'aspirine à un AINS ou d'associer deux AINS.

- **choisir le médicament de première intention en fonction des contre-indications (cf. tableau), mises en garde et précautions d'emploi et en les respectant strictement :**

	Paracétamol	AINS	Aspirine
Contre-indications	Hypersensibilité au paracétamol Insuffisance hépato-cellulaire	Hypersensibilité à l'AINS concerné  Antécédent d'éruption cutanée, d'asthme ou de choc anaphylactique, déclenché par la prise d'AINS ou de substance d'activité proche (aspirine)  Insuffisance rénale sévère  Ulcère gastro-duodéal en évolution  Insuffisance hépatique sévère  Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée  Lupus érythémateux disséminé (pour l'ibuprofène)	Hypersensibilité à l'aspirine  Antécédent d'éruption cutanée, d'asthme ou de choc anaphylactique déclenché, par la prise d'aspirine ou de substance d'activité proche (AINS)  Insuffisance rénale sévère  Ulcère gastro-duodéal en évolution  Insuffisance hépatique sévère  Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée  Toute maladie ou risque hémorragique constitutionnel ou acquis  Méthotrexate
Précautions particulières		<i>A éviter en cas de varicelle</i>  <i>Une insuffisance rénale fonctionnelle peut survenir chez les sujets présentant des facteurs de risque tels qu'une situation d'hypovolémie (notamment par diarrhée, vomissements) ou une maladie rénale préexistante</i>	<i>A éviter en cas de viroses, en particulier, varicelle et épisodes d'allure grippale</i>  <i>Une insuffisance rénale fonctionnelle peut survenir chez les sujets présentant des facteurs de risque tels qu'une situation d'hypovolémie (notamment par diarrhée, vomissements) ou une maladie rénale préexistante</i>

- **vérifier que l'enfant n'a pas déjà absorbé le même antipyrétique** sous une forme ou sous une autre ;

- **prescrire le médicament antipyrétique à dose efficace**, en respectant les schémas posologiques suivants :

- pour le paracétamol : 60 mg/kg/jour en 4 ou 6 prises, sans dépasser 80 mg/kg/jour,
- pour l'ibuprofène : 20 à 30 mg/kg/jour en 3 ou 4 prises, sans dépasser 30 mg/kg/jour,
- pour l'aspirine : 60 mg/kg/jour en 4 ou 6 prises.

**Lors de la prescription, il est indispensable de bien expliquer ces recommandations à l'entourage, y compris aux personnes en charge de la garde de l'enfant.**

## **Bibliographie**

- <sup>1</sup> Beaufile F, Bourrillon A. La fièvre du nourrisson. Arch Fr Pédiatr, 1985 ; 42 : 53 - 61.
- <sup>2</sup> Branthomme E. La mesure de la température corporelle lors de la consultation de médecine générale. Rev Prat Méd Gén, 1999 ; 477 : 1841 - 2.
- <sup>3</sup> Kluger MJ. Drugs for childhood fever. Lancet, 1992 ; 339 : 70.
- <sup>4</sup> Lodder MC, Schildkamp RL, Bijlmer HA et al. Prognostic indicators of the outcome of meningococcal disease : a study of 562 patients. J Med Microbiol, 1996 ; 45 : 16 - 20.
- <sup>5</sup> Wong VK, Hitchcock W, Mason WH. Meningococcal infections in children : a review of 100 cases. Pediatr Infect Dis J, 1989 ; 8 : 224 - 7.
- <sup>6</sup> Sprung CL, Peduzzi PN, Clayton HS. Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. Crit Care Med 1990 ; 18 : 801 - 806.
- <sup>7</sup> Leclerc F, Beuscart R, Guillois B et al. Prognostic factors of severe infectious purpura in children. Intensive Care Med, 1985 ; 11 : 140 - 3
- <sup>8</sup> Clemmer TP, Fisher CJ Jr, Bone RC et al. Hypothermia in the sepsis syndrome and clinical outcome. Crit Care Med, 1992 ; 20 : 1395 - 401.
- <sup>9</sup> Arons MM, Wheeler AP, Bernard GR et al. Effects of ibuprofen on the physiology and survival of hypothermic sepsis. Crit Care Med, 1999 ; 27 : 699 - 707.
- <sup>10</sup> Stanley ED, Jackson GG, Panusarn C et al. Increased virus shedding with aspirin treatment of rhinovirus infection. JAMA, 1975 ; 231 : 1248 - 51.
- <sup>11</sup> Graham NM, Burrell CJ, Douglas RM et al. Adverse effects of aspirin, acetaminophen and ibuprofen on immune function, viral shedding and clinical status in rhinovirus-infected volunteers. J Infect Dis, 1990 ; 162 : 1277 - 82.
- <sup>12</sup> Doran TF, De Angelis C, Baumgardner RA, Mellits ED. Acetaminophen: more harm than good for chickenpox? J Pediatr, 1989 ; 114 : 1045 - 8.
- <sup>13</sup> Meremikwu M, Oyo-lta A. Paracetamol for treating fever in children. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 2. Art. No.: CD003676. DOI: 10.1002/14651858.CD003676.
- <sup>14</sup> Verity CM, Butler NR, Golding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. I. Prevalence and recurrence in the first five years of life. Br Med J, 1985 ; 290 : 1307 - 10.
- <sup>15</sup> van Stuijvenberg M, Steyerberg EW, Derksen-Lubsen G, Moll HA. Temperature, age, and recurrence of febrile seizure. Arch Pediatr Adolesc Med, 1998 ; 152 : 1170 - 5.
- <sup>16</sup> van Stuijvenberg M, Derksen-Lubsen G, Steyerberg EW et al. Randomized controlled trial of ibuprofen syrup administered during febrile illness to prevent febrile seizure recurrences. Pediatrics, 1998 ; 102 : 1 - 7.
- <sup>17</sup> Uhari M, Rantala H, Vainionpää L, Kurttila R. Effect of acetaminophen and of low intermittent doses of diazepam on prevention of recurrences of febrile seizures. J Pediatr, 1995 ; 126 : 991 - 5.
- <sup>18</sup> Rantala H, Tarkka R, Uhari M. A meta-analytic review of the preventive treatment of recurrences of febrile seizures. J Pediatr, 1997 ; 131 : 922 - 5.
- <sup>19</sup> Meremikwu M, Oyo-lta A. Physical methods for treating fever in children. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 2. Art. No.: CD004264. DOI: 10.1002/14651858.CD004264.
- <sup>20</sup> Corrad F. Confort thermique et fièvre ou la recherche du mieux être. Arch Pédiatr, 1999 ; 6 : 93 - 6.
- <sup>21</sup> Goldman RD, Ko K, Linett LJ, Scolnik D. Antipyretic efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children. Ann Pharmacother, 2004 ; 38 : 146 - 50.
- <sup>22</sup> 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.
- <sup>23</sup> Kramer MS, Naimark LE, Roberts-Brauer R et al. Risks and benefits of paracetamol antipyresis in young children with fever of presumed viral origin. Lancet, 1991 ; 337 : 591 - 4.
- <sup>24</sup> Lesko SM. The safety of ibuprofen suspension in children. Int J Clin Pract Suppl, 2003 ; 135 : 50 - 3.
- <sup>25</sup> Zerr DM, Alexander ER, Duchin JS et al. A case-control study of necrotizing fasciitis during primary varicella. Pediatrics, 1999 ; 103 (4 Pt 1) : 783 - 90.
- <sup>26</sup> Lesko SM. The safety of ibuprofen suspension in children. Int J Clin Pract Suppl, 2003 ; 135 : 50 - 3.
- <sup>27</sup> Ulinski T, Guigonis V, Dunan O, Bensman A. Acute renal failure after treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Eur J Pediatr, 2004 ; 163 : 148-50.

*Ont participé à la rédaction de cette mise au point les experts suivants :*

Didier ARMENGAUD - Centre Hospitalier, Saint-Germain-en-Laye, Elisabeth AUTRET-LECA - Hôpital Bretonneau, Tours, Jacques BELEGAUD - Paris, Michel BLOUR - Hôpital Saint-Antoine, Paris, Antoine BOURRILLON - Hôpital Robert Debré, Paris, Françoise BRION - Hôpital Robert Debré, Paris, Jacques CARON - Centre Hospitalier Régional et Universitaire, Lille, Charles CAULIN - Hôpital Lariboisière, Paris Bertrand CHEVALLIER - Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt, Robert COHEN - Saint-Maur, François CORRARD - Combs-la-Ville, Jean-Paul DOMMARGUES - Hôpital de Bicêtre, Le-Kremlin-Bicêtre, Pierre FOUCAUD - Centre Hospitalier André Mignot, Le Chesnay, Christian JACQUOT - Faculté de Pharmacie, Châtenay-Malabry, Geneviève JOLIMOY - Centre Hospitalier Universitaire, Dijon, Jean-Paul LEMAIRE - Beauvais, Gérard PONS - Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, Paris, Olivier REVEILLAUD - Bièvres, Jean-Marc TRELUYER - Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, Paris, Daniel VITTECOQ - Hôpital Paul Brousse, Villejuif

*Participation de l'Afssaps*

Claire-Marie BOUTRON, Anne CASTOT, Bernard DELORME, Catherine DEGUINES, Carmen KREFT-JAÏS, Natalie HOOG-LABOURET, Véronique LAVERGNE, Isabelle SIMONET