HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

FICHE MÉMO

Prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant : alternatives à la codéine

RAPPORT D'ÉLABORATION

Janvier 2016

Les fiches mémo sont des recommandations ou messages clés, élaborées de façon méthodique et transparente, fondées sur les données de la science, l'expérience des professionnels et les préférences des patients.

Les fiches mémo ont pour but d'aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans la prise en charge du patient qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences des patients.

La méthode d'élaboration est résumée en annexe de ce rapport. Elle est précisément décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site : Méthode d'élaboration des fiches mémo.

Tableau 1. Grade des recommandations

A	**Preuve scientifique établie** Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.
B	**Présomption scientifique** Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
C	**Faible niveau de preuve** Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
AE	**Accord d'experts** En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

La fiche mémo est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service Communication – Information
2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été adopté par le Collège de la Haute Autorité de Santé en janvier 2016.
© Haute Autorité de santé – 2016

Table des matières

Abréviations et acronymes 4

Introduction 5

1. Données issues de la recherche documentaire 7

1.1 Données épidémiologiques sur l'activité du cytochrome CYP2D6 7

1.2 État du problème 8

1.3 Prise en charge de la douleur aiguë chez l'enfant : alternatives à la codéine 12

1.4 Prise en charge de la douleur prolongée, récurrente ou chronique chez l'enfant : alternatives à la codéine 26

1.5 Éducation des familles et des soignants 32

1.6 Sécurité d'emploi des AINS et du paracétamol chez les adultes et les enfants 33

1.7 La nalbuphine orale 38

2. Version soumise aux parties prenantes 40

3. Avis des parties prenantes 46

4. Validation 67

4.1 Avis de la commission 67

4.2 Adoption par le Collège de la HAS 68

Annexe 1. Méthode de travail 69

Annexe 2. Recherche documentaire 72

Annexe 3. Tableaux d'analyse de la littérature 89

Références 104

Participants 112

Remerciements 113

Fiche descriptive 114

Abréviations et acronymes

AE ..... Accord d'experts

AFPA .... Société française de pédiatrie ambulatoire

AFSSAPS…Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (devenue ANSM)

AINS ..... Anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMM ..... Autorisation de mise sur le marché

ANAES . Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (devenue HAS)

ANSM ... Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

CMDh *... Co-ordination Group for Mutual Recognition and decentralised procedures - human*

ECR ..... Essai contrôlé randomisé

FDA..... *Food and Drug Administration*

IC ..... Intervalle de confiance

IV..... Intra-veineux

OEA ..... Otite externe aiguë

OMA..... Otite moyenne aiguë

OMS..... Organisation mondiale de la santé

ORL ..... Oto-rhino-laryngologie

PCA ..... *Patient Controlled Analgesia*

PRAC ... *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*

SFAR .... Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

SFETD .. Société Française d'Etudes et de Traitement de la Douleur

SFP ..... Société française de pédiatrie

SFORL.. Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de la chirurgie de la face et du cou

Introduction

Saisine

Ce travail répond à une demande de la Direction générale de la Santé.

L'objectif de ce travail est d'évaluer les alternatives à la codéine dans la prise en charge de la douleur aiguë et prolongée chez l'enfant, à la suite de la réévaluation du bénéfice/risque des médicaments contenant de la codéine.

La méthode de travail est présentée en annexe 1, la recherche documentaire en annexe 2.

Thème et contexte d'élaboration de la recommandation de bonne pratique : la réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments à base de codéine utilisés comme antalgiques chez l'enfant

Le Comité européen de la pharmacovigilance (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* ou PRAC) avait initié, en novembre 2012, une réévaluation des médicaments à base de codéine utilisés comme antalgiques chez l'enfant.
La codéine est une prodrogue, transformée en morphine dans l'organisme par une enzyme hépatique, appelée le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). Cependant, l'activité de cette enzyme peut varier en fonction des individus ; certains patients présentent un profil de « métaboliseurs rapides » ou « d'ultra-métaboliseurs rapides » qui se traduit par une transformation plus rapide de la codéine en morphine. Chez ces patients, les taux sanguins de morphine sont plus élevés, ce qui fait courir un risque toxique, et notamment un risque d'insuffisance respiratoire.
L'observation, aux Etats-Unis, d'un risque augmenté chez des enfants ayant reçu de la codéine après une intervention chirurgicale (amygdalectomie et adénoïdectomie) est à l'origine de l'alerte. Un très faible nombre de cas graves, voire mortels, de dépression respiratoire ont été rapportés chez des enfants « ultra-métaboliseurs rapides ».
A la suite de ce signal, l'Espagne et le Royaume-Uni ont évalué le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la codéine dans le traitement de la douleur chez l'enfant. Sur la base de cette évaluation, les membres du PRAC ont émis des recommandations (1), elles-mêmes examinées par le groupe européen de coordination sur les procédures de reconnaissance mutuelles et décentralisées (*Co-ordination Group for Mutual Recognition and decentralised procedures – human* ou CMDh) en juin 2013 avant la mise en place des éventuelles mesures nécessaires au niveau national dans les Etats-Membres où l'AMM a été octroyée.

Sans attendre la décision finale des mesures de minimisation de risque annoncées, l'ANSM a relayé les recommandations du PRAC et recommandé en avril 2013 (restriction de l'AMM) de :

- **n'utiliser la codéine chez l'enfant de plus de 12 ans qu'après échec du paracétamol et/ou des AINS ;**
- **ne plus utiliser ce produit chez les enfants de moins de 12 ans ;**
- **ne plus utiliser ce produit après amygdalectomie ou adénoïdectomie ;**
- **ne plus utiliser ce produit chez la femme qui allaite.**

Dans le cadre de ces indications et contre-indications, le PRAC maintenait un rapport bénéfice/risque favorable pour les produits contenant de la codéine, et recommandait une prescription à la plus faible dose efficace et pour la durée la plus courte possible pour la prise en charge de la douleur modérée à sévère de l'enfant de plus de 12 ans.

Enfin, la saisine précise que le laboratoire Bouchara Recordati commercialisant la seule spécialité à base de codéine (Codenfan®, sirop) en France indiquée dans le traitement de la douleur chez l'enfant a informé l'ANSM de son intention de la retirer du marché français. Il a été confirmé depuis que Codenfan® ne sera plus produit.

Population concernée

Les patients concernés par la recommandation de bonne pratique sont les enfants et adolescents.

Professionnels concernés

Les professionnels concernés par la recommandation de bonne pratique sont : les anesthésistes-réanimateurs, les pédiatres (dont oncologues), les ORL, les infirmières, les puéricultrices, les kinésithérapeutes, les chirurgiens-dentistes et stomatologues, les médecins généralistes, les neurologues, les pharmaciens, les urgentistes, les médecins rééducateurs et les chirurgiens.

Limites

Ces recommandations n'abordent pas la douleur du nouveau-né, ni l'évaluation de la douleur pédiatrique. Les situations de douleur aiguë induite par les soins ou requérant de la morphine IV d'emblée (cas des brûlures étendues, par exemple) sont exclues. Les douleurs neuropathiques et les situations de polyhandicap sont exclues également.

La littérature sur les anesthésiques locaux n'a pas été recherchée dans ce travail, où seuls les antalgiques par voie générale sont traités. Ces anesthésiques locaux pourraient être utiles dans les situations cliniques telles que l'otite, la gingivo-stomatite ou des chirurgies telles que la chirurgie du prépuce, par exemple.

Molécules candidates

Les molécules candidates à remplacer la codéine dans les prescriptions antérieures sont :

- les antalgiques de palier 1 : paracétamol et AINS (plus particulièrement l'ibuprofène) ;
- l'antalgique de palier 2 (morphinique faible) qu'est le tramadol ;
- les antalgiques de palier 3 (morphiniques forts) : la morphine orale.

Deux molécules pourraient être proposées dans des situations où les autres molécules seraient un échec, contre indiquées ou entraîneraient des évènements indésirables graves (EIG). Toutefois, leur utilisation en pédiatrie nécessite des études :

- La nalbuphine (AMM en France à partir de 18 mois mais d'un usage courant dès la période néonatale), sortie de la réserve hospitalière, est très utilisée en France par voie intra-veineuse et plus rarement par voie intra-rectale (usage français hors AMM) ; la voie orale (ayant fait l'objet de quelques études anciennes chez l'adulte) pourrait être également utilisée dans des situations à préciser. Elle pourrait présenter une bonne tolérance respiratoire du fait de son effet plafond.
- L'oxycodone est citée dans la littérature en alternative à la codéine dans certaines situations cliniques. Elle a fait l'objet d'études pédiatriques mais n'a pas d'AMM pédiatrique en France.

Seules sont discutées dans ce texte les molécules ayant une AMM pédiatrique en France.

Le néfopam n'est donc pas abordé dans ce travail bien qu'il fasse l'objet d'un usage récent hors AMM en pédiatrie et sans littérature pédiatrique.

1. Données issues de la recherche documentaire

1.1 Données épidémiologiques sur l'activité du cytochrome CYP2D6

La codéine est transformée en plusieurs métabolites par des voies métaboliques différentes (2). Le principal métabolite actif est la morphine, produite par activité du cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). La variabilité de l'analgésie induite par la codéine dépend en grande partie du polymorphisme fonctionnel du CYP2D6, résultant en des quantités variables de morphine produite. Il existe plus de 100 variants alléliques et des sous-variants du CYP2D6, produisant ainsi de nombreux phénotypes différents. Ceci a conduit à identifier des faibles métaboliseurs, des métaboliseurs intermédiaires et des métaboliseurs rapides. Une quatrième catégorie, les ultra-métaboliseurs, est caractérisée par la duplication ou la multi-duplication des gènes CYP2D6, résultant en plus de deux copies actives.
Le génotype n'est pas toujours bien corrélé avec le phénotype, peut-être du fait de l'existence de variants non encore identifiés, de spécificités de certaines mutations, ou d'autres raisons à découvrir.
La distribution des phénotypes varie beaucoup selon les ethnies. En Europe, le phénotype faible métaboliseur est plus fréquent alors qu'ailleurs dans le monde, le phénotype ultra-métaboliseur est plus fréquent. La prévalence des « métaboliseurs rapides » a été estimée à 29 % dans une étude réalisée auprès d'Africains éthiopiens et elle varierait de 3,4 à 6,5 % chez les Afro-américains, de 1,2 à 2 % chez les Asiatiques, de 3,6 à 6,5 % chez les Caucasiens et de 1 à 2 % chez les Nord-européens. La prévalence des « métaboliseurs lents » est estimée de 5 à 10 %, voire 47 %, de la population, selon l'origine géographique de la population étudiée.
Mais ces données ne permettent pas de « prévoir » le phénotype selon l'origine car la variabilité inter-individuelle reste encore plus importante que la variabilité inter-ethnique.

Le rapport OMS (3) précise, sans citer de référence, que : *« chez le fœtus, l'activité du cytochrome CYP2D6 est inférieure à 1 % des valeurs mesurées chez l'adulte, voire absente. Celle-ci augmente après la naissance, mais ne dépasserait pas, chez les enfants de moins de 5 ans, 25 % des valeurs mesurées chez l'adulte. Par conséquent, l'effet analgésique est (très) faible, voire absente chez les nouveau-nés et les jeunes enfants. »*.

Cette particularité du métabolisme peut être analysée dans des laboratoires de pharmacogénétique ; ce test n'est pas réalisé en pratique courante mais seulement lors d'études ou d'effets indésirables.

Une revue des cas de décès ou de dépression respiratoire publiés soit dans la littérature médicale soit signalés à la FDA a été faite par Racoosin et al., entre 1969 et mai 2012, et publiée dans la revue *New England Journal of Medicine* en juin 2013 (4). Treize cas ont été retrouvés associés à l'usage de la codéine (seulement sept avaient été publiés) dont dix décès chez des enfants de 21 mois à neuf ans et trois cas de détresse respiratoire menaçant le pronostic vital : huit avaient subi une amygdalectomie ou présentaient une infection des voies aériennes supérieures (trois patients). Tous avaient reçu les doses appropriées de codéine. Sur les sept cas publiés ayant bénéficié d'une analyse génétique du cytochrome impliqué, trois étaient « métaboliseurs rapides » et un probable.

Parallèlement, la société américaine des ORL (*American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*) faisait une enquête en interne sur les décès après amygdalectomie (552 répondants) (5) : deux décès imputables à la codéine ont été retrouvés chez deux enfants (de trois et douze ans) ayant bénéficié d'une amygdalectomie pour syndrome d'apnées obstructives du sommeil, et confirmés comme « ultra-métaboliseurs rapides ».

1.2 État du problème

L'utilisation de la codéine en France jusqu'à l'alerte des agences étaient les douleurs d'intensité modérée à intense. L'échec d'un antalgique de palier 1 n'était pas préconisé pour pouvoir prescrire de la codéine (bien que ce soit l'une des indications préconisées dans le résumé des caractéristiques du produit). Bien au contraire, depuis plusieurs années, le message était d'utiliser d'emblée des antalgiques de palier suffisant en fonction de l'intensité de la douleur, supposant ainsi implicitement que les paliers 2 avaient une efficacité antalgique plus puissante que les paliers 1. Pourtant de nombreuses études montrent l'inverse, en particulier dans les situations de traumatologie (cf. § 3.2.1) et de douleur post-opératoire (cf. § 3.1). Or des études évaluant l'efficacité de la codéine manquent. Ainsi, en France comme dans de nombreux autre pays, la codéine était-elle jusqu'à récemment prescrite en pédiatrie, largement et avec confiance, malgré l'absence d'études solides et malgré son métabolisme aléatoire. Les cas de décès publiés remettent en question cette attitude.

Depuis la restriction des indications de la codéine, quelques pays ou sociétés savantes ont publié des textes posant le problème des alternatives à la codéine. Certains traitent de la problématique générale, d'autres de situations cliniques précises (comme l'amygdalectomie cf. 3.1.2). Il n'a pas été identifié d'essais randomisés contrôlés incluant un grand nombre d'enfants concernant l'efficacité de la codéine dans diverses situations cliniques, ni d'étude comparative sur l'analgésie à domicile avec ou sans codéine, en post-opératoire par exemple.

En l'absence de ce type d'études, des avis d'auteurs, des éditos ont également été recherchés et sont présentés ci-après.

1.2.1 Avis d'experts internationaux

En 2010, un édito de la Canadian Medical Association (6) pose, avant-même les mises en garde des agences du médicament, la question de l'arrêt de la codéine : « *has the time come to phase out codeine ?* ». L'auteur propose de limiter les prescriptions chez les nouveau-nés et jeunes enfants, et émet l'hypothèse que la morphine puisse remplacer toutes les prescriptions de codéine.

La même année, un auteur anglais publie un article sur le thème « pour ou contre la codéine » (7) : « *pro-con debate : is codeine a drug that still has a useful role in pediatric practice ?* ». Cet article très bien étayé met bien en avant l'absence d'essais randomisés contrôlés pédiatriques, écueil majeur pour juger de l'efficacité de la codéine, et l'intérêt de s'appuyer sur la littérature adulte. L'auteur rapporte ainsi une revue de la littérature de la Cochrane, publiée en 1998, ayant mis en évidence seulement deux essais contrôlés évaluant l'efficacité et la tolérance de la codéine, puis une actualisation en 2001, par la *Pain Research Unit of the University of Oxford*, identifie six études supplémentaires permettant de montrer l'intérêt antalgique de l'association de 60 mg de codéine à 1000 mg de paracétamol. Les auteurs signalent également l'intérêt de l'association paracétamol-AINS, et évoquent que le tramadol « remplace » en pratique petit à petit la codéine, sans études pédiatriques et avec peu d'études réalisées chez adultes pour soutenir cette pratique. Cet article émet l'hypothèse de remplacer la codéine par de la morphine à petites doses pour le domicile, avec de nombreuses difficultés pratiques, mais signale que la codéine pourrait vraisemblablement rester longtemps utilisée en attendant que des alternatives aient prouvé leur efficacité et leur sécurité.

Le rapport publié par *l'Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland* en 2013 intitulé « *Guidance for the administration of codeine and alternative opioid analgesics in children* » (8) précise bien à plusieurs reprises l'utilisation de la codéine « lorsque le paracétamol et les AINS sont insuffisants ». Ce rapport fait état de reports spontanés d'utilisation de la codéine sur diverses molécules, décisions basées sur les expériences personnelles et institutionnelles, et sur des attitudes locales selon les hôpitaux. Les données manquent pour affirmer que la sécurité

d'utilisation sera meilleure avec ces molécules qu'avec la codéine. Lorsque la morphine orale est prescrite en extra-hospitalier, les posologies utilisées sont souvent en-dessous de 0,2 mg/kg/prise et réduites à quelques prises.

Un éditorial anglais intitulé « *Whiter codeine* » pose le problème des restrictions d'utilisation (9), et souligne le très faible nombre d'études d'efficacité de la codéine en pédiatrie, la non concordance totale entre le génotype et le phénotype pour le métabolisme de la codéine par le cytochrome CYP2D6, précisant ainsi que même si une étude génotypique était faite pour tous, l'ensemble des effets indésirables graves ne serait pas évité. Enfin, il évoque l'hypothèse qu'aucun décès n'a été publié au Royaume-Uni du fait de l'utilisation plus fréquente d'AINS en post-opératoire d'amygdalectomie. Il propose l'utilisation de faibles doses de morphine au lieu de la codéine, avec des galéniques adaptées, ou d'oxycodone ou de tramadol. Enfin, il préconise la réalisation d'études et la publication de travaux sur l'efficacité des molécules alternatives, et dans l'attente, la poursuite de l'utilisation de la codéine avec précaution en l'absence de molécule alternative ayant prouvé son efficacité.

1.2.2 Avis d'experts français

Depuis l'alerte de l'ANSM sur la codéine en 2013, les commissions douleur enfant de la SFP, de la SFETD et de la SFCE se sont réunies à plusieurs reprises pour déterminer les situations cliniques problématiques et proposer des alternatives. Une publication listant les différents types de douleurs est en cours.

Des recommandations avaient été publiées par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) en 2000 (10) sur « l'évaluation et les stratégies de prise en charge de la douleur aiguë en ambulatoire chez l'enfant de un mois à quinze ans », basées sur une recherche bibliographique de 1989 à décembre 1999. Les grandes règles retenues dans ce texte étaient :

- une douleur légère sera traitée en première intention par un antalgique de palier 1 ;
- une douleur modérée sera traitée en première intention par un antalgique de palier 1 ou 2 ;
- une douleur intense sera traitée en première intention par un antalgique de palier 2 ou 3.

La codéine et/ou les antalgiques de palier 2 avaient été retenus en première ou deuxième intention en particulier pour les douleurs aigües ORL (otites et dysphagies, gingivo-stomatites) et la chirurgie ambulatoire (amygdalectomie, posthectomie, chirurgie de hernie inguinale, orchidopexie, chirurgie de strabisme, douleurs post extractions dentaires), certaines fractures et brûlures.

En 2009, une revue extensive de littérature avait permis la publication de recommandations par l'AFSSAPS sur la « prise en charge médicamenteuse de la douleur aigüe et chronique chez l'enfant : recommandations de bonne pratique » (11). La recherche bibliographique avait concerné l'ensemble des données disponibles dans ce domaine entre 2000 et 2009. Les recommandations retenues alors ont été l'utilisation de la codéine dans les otites et angines hyperalgiques (accord professionnel) et le recours à un antalgique de palier 2 après amygdalectomie (grade B).

Ces deux textes de recommandations ont permis de mettre en évidence la pauvreté de la littérature concernant la codéine et les antalgiques de palier 2 ; le tramadol n'avait pas d'AMM pédiatrique lors des recommandations en 2000, sa place « restait à déterminer » dans les recommandations de 2009.

Les groupes d'experts ayant participé à ces recommandations ont élaboré une liste des situations cliniques posant problème et pour lesquelles des recommandations devaient être proposées, les prescripteurs se retrouvant confrontés régulièrement à ces problématiques de gestion de la douleur. Ces situations sont celles pour lesquelles une recherche exhaustive de littérature a été faite dans ce travail. Ainsi pour chaque situation clinique précitée, les recommandations existantes ont été rapportées et la recherche bibliographique a été reprise à partir de 2009, date de

publication des dernières recommandations françaises sur la prise en charge de la douleur (11) (cf. Annexe 2).

1.2.3 Analyses des pratiques américaines, européennes et françaises

Le *Boston Children Hospital* a mis en place un programme de formation des médecins et d'évaluation des protocoles quant au retentissement sur les prescriptions de codéine entre 2008 et 2013 (12). En janvier 2013, la codéine a été complètement retirée de la pharmacie de l'hôpital aux Etats-Unis. Les prescripteurs principaux de codéine ont été identifiés et des formations mises en place, pendant trois ans en douze groupes. La codéine a été retirée de 56 protocoles et remplacée facilement, selon les situations, par du paracétamol et des AINS ou de l'oxycodone. Pour les enfants de moins de six mois, le processus a été beaucoup plus long et a nécessité quatre mois de discussion avec les chefs de services, pour aboutir selon les services à la disparition complète des morphiniques ou à la prescription de doses réduites de morphine (0,1 à 0,2 mg/kg/prise toutes les quatre à six heures) ou d'oxycodone.

Dans un édito de 2013 (13), il est fait état d'une étude réalisée auprès de chirurgiens ORL après l'alerte de la FDA sur la codéine ; cet audit de pratique réalisé par un questionnaire internet a permis de recueillir 47 réponses pour connaître la position de ces chirurgiens (68 % étudiants et 32 % praticiens). Les prescriptions déclarées sont les suivantes : 8,5 % disent poursuivre les prescriptions de paracétamol-codéine, 25,5 % une association paracétamol-hydrocodone, 19 % du paracétamol, 17 % de l'ibuprofène, 15 % du paracétamol associé à l'oxycodone, 8,5 % de l'hydrocodone et 4 % de l'oxycodone.

L'étude prospective de Friedrichsdorf et al. (14) réalisée sur un week-end en juin 2013 dans un hôpital de Minneapolis a permis d'évaluer par interviews de l'enfant hospitalisé/de son parent et à partir du dossier médical, la prise en charge de la douleur dans les premières 24 heures d'hospitalisation. Sur les 135 enfants ayant rapporté de la douleur, celle-ci a été traitée dans 33,3 % des cas par du paracétamol, dans 11,1 % des cas par de l'ibuprofène, dans 6,7 % des cas par du tramadol, dans 15,6 % des cas par de la morphine mais dans aucun cas par de la codéine (et ceci quel que soit l'âge de l'enfant).

En 2015, l'ANSM a fait un état des lieux des données disponibles sur les reports de prescription de la codéine dans les différents pays d'Europe selon une procédure (« *non urgent information* » ou NUI) permettant l'interrogation des états membres sur des questions non urgentes. Ces reports se sont faits principalement sur les antalgiques de palier 3, le tramadol (formes pédiatriques), ou plus rarement d'autres molécules comme le détaille le tableau suivant.

Tableau 2. Report de la prescription de codéine en Europe (juin 2015, 17 réponses)

	Report sur le palier 3	Report sur le tramadol	Report sur une autre molécule
Avec recommandation	Italie, Hongrie, Irlande, Danemark, Royaume-Uni	Belgique (AMM à 1 an), Pays-Bas	-
En « alternative »	Norvège, Bulgarie, Finlande, Portugal, Lituanie, Suède	Slovénie (AMM<1 an), République Tchèque, Allemagne	Espagne (Noramidopyrine) (*) République Tchèque (Piritramide) Allemagne (Tilidine + Naloxon)

(*) Produit retiré du marché en France, en raison d'un risque rare, mais grave d'effets secondaires hématologiques.

En France, l'analyse des données de vente du groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques (GERS) a montré une forte augmentation des ventes en libéral de tramadol entre juin 2013 et juin 2015 *versus* janvier-mai 2013 (Contramal® +71 % et Topalgic® +102 %). En milieu hospitalier, une augmentation plus modérée des ventes est observée (Contramal® +58 %).

Une enquête de pratique a été réalisée aux urgences pédiatriques depuis l'arrêt de l'utilisation de la codéine de février à mi-avril 2015 (Natacha Dillies, mémoire pour le DES de pédiatrie 2015) : un questionnaire informatique a été envoyé aux médecins exerçant aux urgences pédiatriques inscrit sur l'annuaire du Groupe francophone de Réanimation et Urgences pédiatriques (GFRUP) soit 169 centres en France. Avec un taux de réponse de 65 %, les participants étaient pour 51 % issus de CHU, pour 84 % des pédiatres, pour 35 % des personnes exerçant dans des services d'accueil et d'urgence (SAU) accueillant plus de 30 000 enfants/an. Ils avaient connaissance du communiqué de l'ANSM à 98 % et 48 % prescrivaient de la codéine une à trois fois/semaine avant celui-ci. Ils ont déclaré avoir arrêté de prescrire de la codéine pour les enfants de moins de douze ans dans 56 % des cas et pour tous les enfants dans 26 % des cas. La gingivostomatite est la situation clinique qui mettait le plus en difficulté les médecins travaillant en SAU, mais également l'otite moyenne aiguë (OMA) et les traumatismes sévères. Le paracétamol était l'antalgique le plus prescrit toutes situations cliniques précitées confondues, puis le tramadol et les AINS étaient prescrits (la morphine *per os* ou IV uniquement en cas de traumatismes sévères). Ces médecins souhaitaient pouvoir recourir à des formulations de morphine orale adaptées aux enfants de moins de trois ans, voire que l'AMM du tramadol soit abaissée.

Une enquête de pratique a été réalisée par la Société française de pédiatrie (SFP) et la Société française de pédiatrie ambulatoire (AFPA) : elle avait pour but[1] de savoir comment les pédiatres libéraux utilisent la codéine et par quels médicaments ils l'ont remplacée suite au communiqué de l'ANSM. Sur les 1481 pédiatres sollicités, 371 (25 %) ont répondu. Ils connaissaient le communiqué de l'ANSM à 92 % mais il était plus ou moins bien appliqué : alors qu'avant le communiqué, 56 médecins ont déclaré prescrire de la codéine 4 à plus de six fois/mois, 112 ont déclaré ne plus en prescrire chez les enfants de moins de douze ans et 116 pour tous les enfants. Les stomatites et l'OMA étaient les situations cliniques qui les mettaient le plus en difficultés, sachant qu'ils ont plus fréquemment à prendre en charge des situations de douleur aiguë que de douleur chronique. Parmi les alternatives à la codéine, le tramadol et la morphine ne sont que rarement, voire jamais prescrits (respectivement 80 et 92 %). En cas d'OMA, le report de prescription s'est orienté vers l'ibuprofène et pour les gingivostomatites (douleur faisant l'objet à 80 % d'une prise en charge par codéine avant le communiqué) seulement à 20 % vers du tramadol ou de la morphine.

[1] https://fr.surveymonkey.com/s/douleur-enfant

1.2.4 L'utilisation hors AMM en pédiatrie

La problématique de l'utilisation hors AMM en pédiatrie est relevée dans plusieurs rapports : « *Guidance for the administration of codeine and alternative opioid analgesics in children* » (8) et « *The restrictions to the use of codeine and dilemnas about safe alternatives* » (15) au Royaume-Uni. Il s'agit d'une pratique quotidienne en pédiatrie où les données de la littérature font défaut.

1.3 Prise en charge de la douleur aiguë chez l'enfant : alternatives à la codéine

Parmi les douleurs aigües, les situations les plus fréquentes et problématiques depuis le retrait de la codéine concernent :

- le post-opératoire au retour à domicile (en particulier l'amygdalectomie, la hernie inguinale, l'orchidopexie, la posthectomie et la chirurgie orale/mise en place de dispositif orthodontique) ;
- les urgences avec, en particulier, la traumatologie (fractures et entorses), les brûlures et les douleurs abdominales aiguës ;
- les douleurs ORL (otites moyenne et externe aiguës, rhinosinusites, pharyngites), les mucites (en particulier les gingivo-stomatites de type herpétique).

La situation de la douleur post-opératoire en milieu hospitalier ne sera pas traitée ici car l'utilisation de tous les morphiniques est rendue possible par la surveillance hospitalière. La codéine a peu de place dans ces indications.

L'analgésie loco-régionale et les infiltrations sont des situations exclues car ne faisant pas partie du thème de ces recommandations.

Des recommandations internationales et françaises ont été élaborées depuis l'alerte sur la codéine : elles concernent la prise en charge de la douleur aux urgences, la prise en charge de la douleur post-opératoire et en particulier la douleur post amygdalectomie. Ces publications récentes sont rapportées ci-après.

1.3.1 La douleur post-opératoire

► La douleur post-opératoire en général

En 2000, les recommandations de l'ANAES (10) proposaient d'utiliser un antalgique de palier 2 dans les situations de douleur post-opératoire en première intention après la sortie de l'hôpital pour les enfants ayant eu une amygdalectomie ou une posthectomie, et en seconde intention, après échec des antalgiques de palier 1 après chirurgie de hernie inguinale, de strabisme, d'orchidopexie et après extractions dentaires.

En 2009, devant le manque de données sur la codéine, dans les recommandations de l'AFSSAPS (11), aucune proposition spécifique n'était faite pour certaines indications, mais il était recommandé, en cas d'utilisation de la codéine, de l'associer soit au paracétamol soit à l'ibuprofène,

Quelques publications récentes soulèvent le problème des alternatives à la codéine en post-opératoire depuis sa restriction d'utilisation, notamment au Royaume-Uni, dans la publication « *The restrictions to the use of codeine and dilemnas about safe alternatives* » (15), l'auteur cite comme alternatives possibles la morphine, la dihydro-codéine (dérivée de la codéine) et le tramadol, précisant l'absence d'études bénéfices/risques permettant de nommer la plus efficace ou la plus sûre. Il souligne la nécessité, comme précisé dans une étude préalable (9), d'encourager les publications sur l'efficacité et la sécurité des molécules alternatives à la codéine.

La restriction des indications de la codéine entraîne une augmentation des prescriptions de tramadol notamment en post-opératoire. Une récente revue de la littérature publiée en 2015 par Schnabel (16), concernant l'utilisation du tramadol en post-opératoire chez l'enfant, analysait les données de 20 essais contrôlés randomisés soit 1170 enfants inclus. Dix études étudiaient l'efficacité du tramadol versus placebo, quatre *versus* morphine, trois *versus* nalbuphine, six *versus* pethidine et une *versus* fentanyl. Les critères de jugement principaux étaient le nombre de patients nécessitant un recours à un antalgique de secours et le nombre de patients ayant une douleur d'intensité modérée à sévère évaluée par une échelle de douleur post-opératoire, dans le service post-opératoire et pendant les 24 premières heures post-opératoires. Cette revue de la littérature met en garde sur un niveau de preuve bas quant à l'efficacité du tramadol du fait de la mauvaise qualité méthodologique des études et des effectifs de petite taille. Il semble que le tramadol soit efficace *versus* placebo avec une diminution du recours à un antalgique de secours. Les résultats concernant la comparaison de l'efficacité antalgique du tramadol à celle des autres opioïdes sont difficiles à évaluer du fait du manque de données appropriées. La comparaison du tramadol *versus* morphine suggère une efficacité identique voire légèrement inférieure du tramadol en post-opératoire immédiat et dans les 24 premières heures. Le manque de données et les résultats contradictoires concernant la comparaison du tramadol versus nalbuphine, pethidine et fentanyl ne permettent pas de conclure. Il n'y a pas d'analyse possible du rapport bénéfice-risque du fait de l'absence de report systématique des effets secondaires.

La littérature sur les situations de douleur intense en post-opératoire en intra-hospitalier n'a pas été recherchée dans ce travail, car la prise en charge intra-hospitalière permet une surveillance des enfants et donc l'utilisation de tous les moyens antalgiques à disposition. Cependant, une des rares études d'efficacité de la codéine a été réalisée dans un essai randomisé contrôlé (ECR) comparant le recours à la codéine et à la morphine dans la prise en charge de la douleur après chirurgie de fente palatine (17) : 41 enfants (âge moyen sept mois, poids moyen 7,7 kg) ont reçu en per-opératoire, juste avant la fin de la chirurgie, de la morphine en IV (0,05 mg/kg) ou de la codéine en IM (1 mg/kg) ; la douleur après le réveil a été évaluée régulièrement pendant deux heures et les enfants recevaient de la morphine orale (0,2 mg/kg/prise) en post-opératoire selon la douleur. Les scores de douleur et les doses de morphine post-opératoire n'ont pas été significativement différents. Ce travail montre la bonne tolérance et efficacité de la morphine orale en post-opératoire avec dans le groupe codéine un cas de vomissements et un cas de nausées, ainsi qu'un cas de prurit dans chaque groupe.

En 2008, la SFAR a publié des recommandations formalisées d'experts, actualisant la conférence de consensus de 1997, sur la prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant, en français (18) et en anglais (19) (cf. Tableau 3 en annexe 3). Pour la partie pédiatrique, il est spécifié que les AINS peuvent être utilisés pour la douleur post-opératoire, même chez l'enfant asthmatique (sauf chez les porteurs de syndrome de Fernand-Widal) ; il est par ailleurs recommandé de corriger les états de deshydratation ou d'hypovolémie préexistants. Ces experts signalent la possibilité d'utiliser le kétoprofène en IV à partir d'un an (hors AMM) et le diclofénac plutôt que l'acide niflumique si la voie rectale doit être utilisée. A la date de cette publication, les AINS n'étaient pas recommandés après amygdalectomie (cf. § 3.1.2). Concernant les morphiniques, le texte stipule qu'il est recommandé d'utiliser la morphine plutôt que les antalgiques de palier 2 dans les chirurgies majeures.

En 2008, des recommandations anglaises (20) ont aussi été publiées, citant des conduites à tenir dans plusieurs situations de douleurs post-opératoires, après une large revue de la littérature. Ces recommandations ont été actualisées en 2012 (21) (cf. Tableau 3 en annexe 3).

En 2010, des recommandations italiennes ont été publiées (22) (cf. Tableau 3 en annexe 3) mais sont issues d'une traduction des recommandations anglaises. Les grandes lignes de la douleur post-opératoire sont abordées ; la littérature a été revue par ce groupe ; la partie pédiatrique est peu développée, citant le paracétamol et les AINS pour les douleurs modérées, et pour les douleurs intenses, l'association paracétamol/AINS et la morphine. Un plus grand développement de ce thème est disponible sur leur site (www.sarnepi.it).

Les stratégies thérapeutiques recommandées concernent principalement l'analgésie per-opératoire ; parfois le texte ne spécifie pas si les études retenues ont été faites sur une analgésie per ou post-opératoire. De manière générale, il est recommandé d'utiliser l'analgésie multimodale (sauf contre-indication spécifique) avec les morphiniques, AINS, anesthésiques locaux et paracétamol. Dans l'ensemble de ces recommandations, les AINS sont toujours cités, permettant de considérer leur utilisation comme globalement recommandée en post-opératoire, y compris dans des chirurgies lourdes cardiaques, thoraciques, urologiques, abdominales... La seule situation dans laquelle une restriction d'utilisation des AINS est posée est en neurochirurgie, dans les 24 premières heures post-opératoires. Quelques parties traitent de la prise en charge en post-opératoire proprement dit et sont résumées dans les tableaux précités en annexe.

En 2013, *l'American Society of Anesthesiologists* (23) a mis à jour ses recommandations datant de 2003 et publiées en 2004. La partie pédiatrique y est peu développée et ne comprend notamment aucune précision concernant l'utilisation des moyens pharmacologiques pour la prise en charge de la douleur. Chez l'adulte, est recommandée une antalgie multimodale comprenant l'utilisation de paracétamol et d'AINS. La codéine et le tramadol ne sont pas cités.

► Amygdalectomie

A la suite de la restriction des indications de la codéine, les recommandations de la Société française d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie de la face et du cou, de l'Association française de chirurgie ambulatoire et de la Société française d'anesthésie et de réanimation publiées en 2014 (24) proposaient sur avis d'expert de laisser le prescripteur évaluer le rapport bénéfice-risque en fonction des situations cliniques individuelles. Ainsi, en cas d'antécédents de SAOS, il existe un risque respiratoire prédominant, et la stratégie la plus pertinente apparaît comme la prescription d'Ibuprofène associé au paracétamol. A l'inverse, lorsqu'il existe un risque hémorragique prédominant (pathologie de l'hémostase connue), l'association Tramadol-paracétamol est probablement la plus adaptée. Deux autres schémas sont également proposés mais restent à évaluer : le recours à l'association paracétamol/corticoïdes ou paracétamol/AINS sans corticoïdes per-opératoire (systématique dans les autres schémas).

Un cas clinique français de dépression respiratoire sévère chez un enfant après une prise orale de tramadol aux posologies recommandées (1 mg/kg/prise) a été publié très récemment (25). Les dosages ont mis en évidence un ultra-métabolisme, lié à la duplication d'allèles du CYP2D6. Les auteurs concluent en proposant comme solution thérapeutique antalgique :

- l'association de paracétamol et d'AINS (ibuprofène) ou de corticoïdes (mais dont l'efficacité antalgique n'est pas actuellement prouvée) (cf. recommandations de la SFORL) ;
- l'utilisation des techniques opératoires les moins algogènes (amygdalectomie intra-capsulaire).

Les auteurs soulignent l'intérêt des analyses génétiques, mais sans préciser pour quels enfants et dans quelles situations ces analyses devraient être proposées.

Une étude rétrospective (26) a évalué le risque hémorragique à la suite d'une amygdalectomie intracapsulaire en comparant 449 enfants ayant reçu en post-opératoire du paracétamol et de l'ibuprofène *versus* 1731 enfants ayant reçu du paracétamol et de la codéine ou de l'hydrocodone. L'incidence des hémorragies primaires (durant la période post-opératoire immédiate) et secondaires était significativement plus importante dans le groupe paracétamol/ibuprofène (respectivement 2 % et 3,8 %) que dans le groupe dit « narcotique » (0,12 % et 1,1 %). Il faut noter que dans cette étude rétrospective, le nombre de doses d'AINS administrés n'est pas connu et qu'une administration IV de kétorolac en post-opératoire immédiat pouvait biaiser ces résultats.
Une étude rétrospective américaine (27) a comparé la proportion de patients ayant recours aux services d'urgence ou réhospitalisés pour douleur et/ou deshydratation à la suite d'une amygdalectomie dans un groupe ayant reçu de l'ibuprofène et du paracétamol (n=489) *versus* un groupe ayant reçu de la codéine et du paracétamol (n=177), sur une période couvrant avant et

après l'alerte sanitaire de la FDA (janvier 2011-juin 2013). Après une analyse multivariée controllant l'âge et l'administration d'antibiotiques, la proportion de patient ayant eu recours aux services d'urgence ou réhospitalisés n'est pas significativement différente (p=0,09) entre ces deux groupes, mais l'intervalle de confiance pour les OR (non précisé) suggère que la taille de l'échantillon ne soit pas suffisante. Aucune différence n'a été mise en évidence non plus quant aux hémorragies post-opératoires, retours au bloc, vomissements et tolérance alimentaire à J1. Avec les réserves liées au profil de l'étude, les auteurs concluent que l'ibuprofène est une alternative acceptable à la codéine.

Une étude américaine (28) a comparé dans un essai contrôlé randomisé l'efficacité et les effets indésirables d'une prescription post-opératoire à domicile de paracétamol (10-15 mg/kg/4h) avec de la morphine orale (0,2 à 0,5 mg/kg/4h) ou de l'ibuprofène (10 mg/kg/6h). 91 enfants de sept à 18 ans ont été inclus. Les scores de douleur n'ont pas été significativement différents. L'étude a été interrompue précocement après une analyse intermédiaire prévue du fait d'une majoration du risque de dépression respiratoire dans le groupe morphine. Les auteurs concluent que les variabilités de transformation de la codéine en morphine ne sont probablement pas les seules en cause dans les décès ou dépressions respiratoires sévères publiés mais que la morphine elle-même peut avoir le même effet ; les auteurs proposent l'association ibuprofène-paracétamol en post-opératoire, ainsi que l'oxymétrie nocturne de pouls et les dosages génétiques avant l'intervention, si des morphiniques doivent être utilisés en cas de contre-indications aux AINS.

Dans un essai contrôlé randomisé, Park et al. (29) ont évalué à J1, J7 et J14, l'effet de la prednisolone (0,25 mg/kg/j) administrée pendant sept jours par voie orale chez 69 enfants de plus de quatre ans (*versus* 69 enfants sans prédnisolone) après amygdalectomie. Une différence significative a été mise en évidence quant à la douleur évaluée (par échelle des visages FPS-R de quatre à onze ans et par échelle numérique de 1 à 10 chez les plus de douze ans) uniquement à J7 (p=0,001) entre le groupe sous prednisolone (score de 1,39 ± 1,5) *versus* le groupe contrôle (score de 2,64 ± 2,6). Il en était de même pour l'alimentation, l'activité, la fièvre, les troubles du sommeil et la guérison des tissus observés par endoscopie sur le site chirurgical. Aucune autre complication n'a été rapportée, mais aucune différence statistique n'a été mise en évidence entre les groupes concernant les saignements majeurs. Il faut cependant noter que l'essai n'a pas été réalisé en double aveugle.
Enfin, de récentes recommandations suédoises (30) sur la prise en charge de la douleur en post amygdalectomie chez les patients de moins de 18 ans préconisent pour une douleur modérée du paracétamol associé à des AINS (cox inhibiteurs) pendant trois à cinq jours ; en cas de douleur intense, de la clonidine (sur la base d'études anciennes) est recommandée en première intention, et des opioïdes (sauf en cas de SAOS) type morphine ou oxycodone (préparées en seringues à dose unique) en seconde intention.

En conclusion, pour une douleur post-amygdalectomie modérée, les publications récentes vont dans le sens de l'attitude proposée par la SFORL en faveur des AINS (ibuprofène) associés au paracétamol en première intention (sauf cas particulier indiquant des risques hémorragiques spécifiques) ; l'utilisation de corticoïdes associés au paracétamol reste à évaluer.

En cas de douleur intense, le recours à un morphinique (tramadol ou morphine orale) en association au paracétamol est possible après réévaluation médicale.

En cas de syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS), il existe une hypersensibilité aux effets dépresseurs respiratoires des morphiniques. Leur indication doit être limitée aux douleurs intenses, avec une prescription à des doses réduites et une surveillance en unité de surveillance continue.

Des formes galéniques adaptées à l'enfant doivent être mises sur le marché, en particulier pour les enfants les plus petits et les traitements de courte durée, car les flacons actuels avec compte-gouttes contiennent de grandes quantités de morphine. Les enfants doivent être surveillés par un soignant, durant une heure, en particulier après la première administration. De faibles doses doivent être proposées initialement **(0,1 mg/kg/prise) chez les enfants de moins d'un an où la surveillance sera renforcée.**

► Hernie inguinale

Selon les recommandations de l'AFSSAPS 2009 (11), la cure simple de hernie inguinale peut être traitée à domicile par du paracétamol.

L'étude de cohorte prospective publiée par Stewart et al. en 2012 (31) (n=32) montre que dans les suites d'une cure de hernie inguinale unilatérale, la médiane des scores de douleur au cours du premier jour post-opératoire est faible et décroît pour s'annuler au quatrième jour. Le recours à une analgésie loco-régionale (ALR) n'était pas précisé pour chaque enfant : il était laissé à la discrétion de l'anesthésiste et du chirurgien. Dans 64 % des cas, les parents n'ont délivré qu'un antalgique en monothérapie, majoritairement le paracétamol. Le nombre médian de doses d'antalgiques délivrés est de 1 le deuxième jour et nulle le troisième jour.

Aucune autre étude n'a été identifiée concernant l'antalgie en période post-opératoire d'une cure de hernie inguinale.

En conclusion, le paracétamol suffirait à la prise en charge de la douleur à la suite d'une cure de hernie inguinale unilatérale, l'antalgie en post-opératoire étant principalement assurée par l'anesthésie loco-régionale, indispensable dans la cure de hernie inguinale (accord d'experts).

► Orchidopexie

En 2009, les recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) (11) précisaient que l'orchidopéxie est plus douloureuse que la cure de hernie inguinale simple justifiant pour l'antalgie post-opératoire l'association du paracétamol à un AINS ou à morphine par voie orale.

La revue de la littérature n'a permis d'identifier que deux études concernant la douleur post-opératoire dans les suites d'une orchidopexie.
Une étude de cohorte, prospective anglaise (32) publiée en 2009 évaluait un protocole de prise en charge antalgique post-orchidopexie. Elle incluait 247 garçons âgés de moins de cinq ans bénéficiant d'une orchidopexie unilatérale en chirurgie ambulatoire. Chaque patient bénéficiait d'un bloc ilio-inguinal, de la même anesthésie générale et d'une dose de diclofénac 1 mg/kg en intra-rectal en préopératoire et en post-opératoire de paracétamol 15 mg/kg/6 heures en association avec l'ibuprofène à la dose de 5 mg/kg/par jour en trois doses pendant 48 heures. Les résultats montrent une excellente efficacité de l'association du paracétamol et de l'ibuprofène en systématique toutes les six heures, durant les 48 premières heures post-opératoires, avec l'absence de douleur à la quatrième heure chez l'ensemble des garçons et à la 32ème heure au domicile avec une reprise des activités normales. Aucun enfant n'a nécessité un recours aux opioïdes ni une ré-admission du fait d'une fait d'une antalgie insuffisante.
Une seconde étude de cohorte prospective, celle publiée par Stewart et al. précédemment décrite (31) montre que dans les suites d'une orchidopexie unilatérale la médiane des scores de douleur évalués par les parents est modérée le premier jour puis décroît progressivement pour être nulle au sixième jour post-opératoire. 63 % des parents ont réalisé une analgésie multimodale principalement en associant le paracétamol et l'ibuprofène. Le nombre médian de doses d'antalgiques délivrés étant de trois pendant les deux premiers jours, la médiane s'annule au quatrième jour.

En conclusion, l'association de paracétamol et d'ibuprofène suffirait à la prise en charge de la douleur post-orchidopexie, l'antalgie en post-opératoire étant principalement assurée par

l'anesthésie loco-régionale, indispensable dans la chirurgie d'orchidopexie (accord d'experts).

► Chirurgie d'hypospadias

La chirurgie d'hypospasdias simple peut-être réalisée en ambulatoire.
Lors des recommandations de l'AFSSAPS, en 2009 (11), aucune littérature n'avait été retrouvée et depuis, aucune étude n'a été publiée concernant la prise en charge de la douleur post-opératoire.

En l'absence de données, aucune recommandation n'a été émise. Il est recommandé de réaliser des études afin d'évaluer la prise en charge de la douleur, en cas de chirurgie d'hypospadias.

► Chirurgie du prépuce

Les publications concernant l'antalgie lors de la posthectomie portent quasi exclusivement sur l'antalgie per-opératoire et notamment les techniques d'anesthésie loco-régionale. Très peu de données sont publiées sur la période post-opératoire et lors du retour à domicile.

L'*American Academy of Pediatrics* a publié, en 2012, une mise à jour des recommandations de 1999 (33) Ces recommandations ont été adoptées par *l'American College of Obstetricians and Gynecologists et par l'American Urologic Association*. Par rapport aux recommandations de 1999, la prise en charge de la douleur y est plus développée et il est précisé que l'utilisation des techniques non pharmocologiques et les solutions sucrées seules ne sont pas suffisantes. L'application de crème anesthésiante, le bloc pénien dorsal et l'anesthésie en bague sont efficaces, l'anesthésie en bague étant la technique la plus efficace. L'application de crème anesthésiante n'est pas recommandée chez les nouveau-nés de petit poids car pouvant provoquer une irritation cutanée. Dans ces recommandations, il est précisé qu'il n'y a pas de preuves évidentes de douleurs persistantes nécessitant une prise en charge lorsque l'efficacité de l'anesthésie locorégionale disparaît.

L'*American Society for Pain Management Nursing* (34) détaille dans ses recommandations la prise en charge de la douleur avant, pendant et après la posthectomie. Ainsi, en période post-opératoire, il est recommandé une dose de paracétamol de 15 mg/kg toutes les quatre à six heures systématiquement pendant les 24 premières heures.

Il est important de souligner qu'aux Etats-Unis, la posthectomie est le plus souvent réalisée chez le nouveau-né de manière précoce alors qu'en France, elle est souvent réalisée de manière plus tardive chez l'enfant.

En conclusion, très peu d'études sont disponibles quant à la prise en charge de la douleur au retour à domicile en cas de chirurgie du prépuce alors qu'il s'agit d'une chirurgie fréquente chez l'enfant et la douleur est un motif de reconsultation relativement fréquent. Le paracétamol seul ne suffirait pas en cas de douleur modérée à intense et l'association d'ibuprofène et de paracétamol est alors recommandée (Accord d'experts). Il est recommandé de réaliser des études observationnelles dans cette situation.

► Chirurgie dentaire et mise en place de matériel orthodontique

La chirurgie dentaire (notamment l'extraction de dents de sagesse) permet la réalisation d'essais randomisés car elle est très codifiée et fréquente. De ce fait, cette littérature est intéressante en tant que « modèle » d'évaluation de douleurs post-opératoires modérées à sévères.

Plusieurs essais randomisés ont évalué l'efficacité antalgique du paracétamol et d'un AINS (l'ibuprofène dans trois études, le diclofenac dans une étude) après mise en place de matériel orthodontique ou extractions dentaires.

Quatre études ont mis en évidence un effet antalgique plus important de l'ibuprofène (cf. Tableau 6 en annexe 3).

Dans une première étude (35), 159 adolescents de douze à seize ans ont eu une mise en place de matériel orthodontique. 80 % des patients ont eu des scores de douleur à 1/10 ou moins ; 22 adolescents ont eu des scores de douleur 7/10 ou plus. L'administration une heure avant puis six heures après, de 400 mg d'ibuprofène oral a permis un meilleur contrôle de la douleur qu'un gramme de paracétamol dans les heures qui ont suivi l'intervention. Entre le deuxième et le septième jour, il n'y a pas eu de différence significative.

Une deuxième étude (36) a comparé l'efficacité antalgique d'une prise unique de paracétamol ou d'ibuprofène avant extraction dentaire sous anesthésie locale *versus* placebo, chez 45 enfants de six à douze ans. La douleur post-extraction a été moindre dans le groupe ibuprofène comparativement au groupe paracétamol, quinze minutes et quatre heures après l'intervention.

Dans une troisième étude, chez 201 enfants (37), les auteurs ont comparé l'efficacité sur la douleur après des extractions dentaires sous anesthésie générale, d'une administration préopératoire d'une dose unique d'ibuprofène seul (5 mg/kg), de paracétamol seul (un groupe à 15 mg/kg et un groupe à 20 mg/kg) ou de l'association ibuprofène/paracétamol (5/15 mg/kg). L'ibuprofène seul et l'association paracétamol/ibuprofène ont permis une diminution plus importante des scores de douleur quzine minutes après le réveil de l'enfant.

Enfin, une étude sur 210 enfants de trois à douze ans (38) a comparé l'efficacité antalgique d'une administration préopératoire de paracétamol, de diclofenac ou de placebo. Les scores de douleur post-opératoire ont été les plus hauts de manière significative dans le groupe placebo puis dans le groupe paracétamol et enfin les plus bas dans le groupe diclofenac avec des différences significatives entre tous les groupes.

Deux études n'ont pas mis en évidence de différence significative entre l'ibuprofène et le paracétamol (cf. Tableau 6 en annexe 3).

Une étude randomisée contrôlée (39) n'a pas montré de différence significative entre des prises répétées de paracétamol (600 mg), d'ibuprofène (400 mg) ou de placebo chez 60 adolescents de douze à dix-huit ans ayant eu une pose de matériel orthodontique. Le pic de douleur survenait à la dix-neuvième heure, relativement faible globalement et a été au maximum de 5/10.

Dans une deuxième étude sur 33 adolescents (40), une dose unique de paracétamol (650 mg) ou d'ibuprofène (400 mg) avant mise en place d'un matériel dentaire n'a pas mis en évidence de différence sur les scores de douleur après la mise en place du matériel orthodontique.

Une revue systématique de la littérature a été publiée en 2012 (41) (cf. Tableau 5 en annexe 3), après analyse des essais randomisés contrôlés sur les antalgiques administrés avant mise en place de matériel orthodontique sans sédation ni anesthésie générale. Cinq études ont été retenues (dont celle de (36) précitée évaluant le paracétamol et l'ibuprofène). Deux études évaluant le paracétamol *versus* placebo ne montrent pas de bénéfice à leur administration en préopératoire. Parmi les études évaluant l'ibuprofène *versus* placebo, deux mettent en évidence un bénéfice. Les auteurs concluent qu'il est probablement bénéfique d'administrer un antalgique avant la mise en place du matériel orthodontique.

Un article de synthèse intitulé « *Prescribing recommandations for the treatment of acute pain dentistry* » (42) propose des recommandations thérapeutiques pour la douleur post-extraction dentaire ; une partie de la littérature concerne la chirurgie dentaire chez des adolescents (extraction de la troisième molaire). Les AINS, et plus particulièrement l'ibuprofène, y sont recommandés en première intention et les auteurs citent une revue de littérature de 2010 (neuf

études sur la douleur post chirurgie dentaire) dans laquelle l'association ibuprofène-paracétamol a montré une supériorité sur l'ibuprofène seul. L'ibuprofène seul a une efficacité supérieure à celle de l'association codéine-paracétamol.

En conclusion, pour les douleurs induites après la mise en place d'un dispositif orthodontique soit en post opératoire d'une chirurgie orale, les antalgiques de palier 1 sont suffisants dans une majorité des cas.

Il est recommandé d'administrer :

- **du paracétamol en cas de douleur faible ;**
- **de l'ibuprofène en cas de douleur modérée à intense en première intention (avec une notion d'antalgie anticipée) ;**
- **l'association d'ibuprofène et de paracétamol en cas d'échec.**

1.3.2 Les urgences

Pour rappel, les principales situations cliniques de douleurs modérées à intenses aux urgences pédiatriques pour lesquelles la codéine pouvaient être prescrites sont les traumatismes (fractures et entorses), les brûlures, les douleurs abdominales et les affections ORL.

La qualité méthodologique des recommandations citées ci-après est décrite dans le tableau 3 en annexe 3.

Le *College of Emergency Medicine* (43) a proposé des recommandations de bonne pratique sur la prise en charge de la douleur chez l'enfant « *Management of Pain in Children Best Practice Guideline* », avec un raisonnement basé sur l'intensité de la douleur. Pour la douleur modérée, est préconisée l'utilisation du paracétamol et/ou de l'ibuprofène ou du diclofenac. La codéine est citée dans les douleurs modérées, pour les enfants de plus de douze ans, avec comme alternative la morphine aux doses de 0,2 à 0,5 mg/kg/prise par voie orale, et en association aux antalgiques de palier 1.

Les recommandations italiennes publiées en 2014, fruit d'un travail de collaboration entre les différentes sociétés savantes italiennes (44), proposent une prise en charge antalgique selon l'intensité de la douleur après son évaluation, et préconisent toujours, en cas de douleurs d'intensité modérée, l'utilisation de l'association de la codéine au paracétamol chez les enfants âgés de un à dix ans, en précisant en annexe les recommandations de *l'Agenzia Italiana del Farmaco* en juillet 2013 contre-indiquant l'utilisation de la codéine chez l'enfant de moins de douze ans. Les recommandations proposent également pour les douleurs modérées l'utilisation du tramadol.

L'American Academy of Pediatrics (45) a publié, en novembre 2012, des recommandations afin d'améliorer la prise en charge de la douleur et de l'anxiété aux urgences pédiatriques. En ce qui concerne l'administration des antalgiques par l'Infirmière d'Accueil et d'Orientation au moment du triage, après évaluation de la douleur et recherche des contre-indications, il est recommandé d'administrer en première intention de l'ibuprofène, en seconde intention du paracétamol et en troisième ligne, pour les douleurs intenses, de l'oxycodone par voie orale. Les mêmes molécules sont préconisées pour la poursuite de la prise en charge de la douleur aux urgences, à savoir les AINS et le paracétamol, et pour les douleurs sévères les antalgiques opioïdes. L'utilisation de la codéine n'est pas citée. L'utilisation du tramadol n'est citée que pour la prise en charge de la douleur par les équipes d'urgences en pré-hospitalier, plusieurs études chez l'adulte et une seule en population pédiatrique ayant été publiées.

► La traumatologie : fractures et entorses

En 2009, les recommandations françaises de l'AFSSAPS (11) recommandaient en cas de fracture, du fait de l'intensité de la douleur, une association d'emblée d'antalgiques de paliers 1 et 3, soit l'association du paracétamol, de l'ibuprofène et d'un morphinique.

La douleur liée aux fractures est décrite comme modérée à intense lors de la prise en charge initiale et persiste pendant 48 à 72 heures. L'examen clinique, l'immobilisation et la réalisation des radiographies sont décrits comme intensifiant la douleur et doivent être anticipés par un traitement antalgique adapté.

L'ensemble des études publiées a été réalisé au sein de services d'urgences pédiatriques et concerne donc l'antalgie précoce sans donnée sur le retour au domicile. Seule une étude randomisée contrôlée (46), comparant l'efficacité du paracétamol et de l'ibuprofène, s'est intéressée aux 48 premières heures au domicile suivant la prise en charge aux urgences. Il s'agit d'une étude de faible puissance avec de petits effectifs et des groupes inégaux (72,43 dans le groupe paracétamol, 29 dans le groupe ibuprofène), ne montrant pas de supériorité de l'ibuprofène par rapport au paracétamol.

Avant l'alerte concernant l'utilisation de la codéine chez l'enfant de moins de douze ans, quatre essais contrôlés randomisés ont été publiés comparant l'efficacité de l'ibuprofène à celle de la codéine seule ou en association avec le paracétamol dans les douleurs musculo-squelettiques post-traumatiques (cf. Tableau 7 en annexe 3). Tous aboutissent à la même conclusion : l'ibupofène est au moins aussi efficace que la codéine avec souvent moins d'effets secondaires qui restent toujours mineurs (nausées, vomissements, prurit, somnolence).

Une étude américiane (47), comparant l'efficacité de l'oxycodone à celle de la codéine en cas de suspicion de fracture de l'avant-bras, montre une efficacité supérieure de l'oxycodone. 107 enfants de quatre à dix-sept ans ont été inclus. Ils étaient randomisés en aveugle lors du triage à l'accueil des urgences pédiatriques en deux groupes : oxycodone 0,2 mg/kg (n=51) et codéine 2 mg/kg (n=56). La douleur était évaluée par une échelle des visages en cinq points à l'arrivée puis toutes les 30 minutes jusqu'à la sortie. Dans les deux groupes, la douleur était significativement diminuée mais dans le groupe oxycodone, la douleur était significativement plus diminuée que dans le groupe codéine. Des effets secondaires mineurs ont été notés dans les deux groupes.

Une seule étude concernant l'utilisation du tramadol dans la douleur traumatologique chez l'enfant aux urgences a été publiée (48). Elle compare l'efficacité du kétorolac, AINS non disponible en France à celle du tramadol en cas de luxation ou de fracture de l'avant-bras. Les résultats montrent l'absence de supériorité du tramadol.

Dans le contexte de la restriction des indications de la codéine, un essai contrôlé randomisé a été récemment publiée en octobre 2014 par Poonai au Royaume-Uni (49) comparant l'efficacité antalgique de la morphine et de l'ibuprofène dans les premières 24 heures chez des enfants pris en charge aux urgences pour une fracture. 134 enfants ont été inclus. Cette étude ne montrait pas de différence significative concernant l'efficacité antalgique de la morphine sur l'ibuprofène. En revanche, les effets secondaires étaient plus fréquents avec la morphine.

Une étude randomisée contrôlée plus ancienne avait été publiée (50) comparant l'efficacité de l'oxycodone à l'ibuprofène ou à l'association des deux. Les résultats montraient une antalgie équivalente dans chacun des groupes. Toutefois, la puissance de l'étude est faible du fait d'effectifs réduits (22 patients par groupe).

En conclusion, en cas de douleur modérée liée à une fracture simple ou entorse, il est recommandé d'administrer un AINS. En cas de douleur intense, l'AINS peut être associé au paracétamol, et en cas d'échec, le recours au tramadol ou la morphine orale est recommandée (Accord d'experts).

► Les douleurs abdominales aiguës suspectes d'un abdomen chirurgical

La douleur abdominale aiguë aux urgences pédiatriques est souvent sous-traitée, d'autant plus qu'elle est suspecte du diagnostic de syndrome appendiculaire. En effet, la crainte de modifier le tableau clinique par l'administration d'antalgique puissant est souvent un frein à l'adaptation du traitement antalgique à l'évaluation de l'intensité de la douleur abdominale.

En 2009, les recommandations de l'AFSSAPS (11) au vu de la littérature préconisaient devant un enfant consultant aux urgences pour un « abdomen aigu » du quadrant inférieur droit, chez qui on suspecte une appendicite, une injection de morphine (0,1 mg/kg IV) : celle-ci permettait de diminuer la douleur et n'entravait pas la conduite diagnostique, concernant notamment un retard de décision ou un risque supplémentaire d'erreur de décision (Grade A). Ces recommandations proposaient qu'en ville, l'utilisation d'un antalgique de palier 3 par voie orale pouvait être envisagé dans l'attente d'un avis chirurgical (AE). Le paracétamol et les antispasmodiques n'ont pas d'efficacité prouvée dans cette situation.

Une revue de la littérature concernant l'utilisation d'antalgiques opioïdes dans la douleur abdominale aiguë chez l'enfant avait été publiée en 2009 (51). Elle incluait quatre essais contrôlés randomisés et montrait une efficacité antalgique significative, cependant le manque de données ne permettait pas de conclure si un traitement antalgique par morphinique ne modifiait pas le diagnostic.

Une récente méta-analyse publiée par Poonai en novembre 2014 (49) inclue six essais cliniques randomisés contrôlés en population pédiatrique comparant une dose intra-veineuse de morphinique *versus* placebo. Les données provenant de 342 enfants âgés de cinq à dix-huit ans pris en charge aux urgences pédiatriques pour une douleur abdominale aiguë ont été analysées. Cinq études comparaient une dose unique de morphine IV 0,05 à 0,15 mg/kg à un placebo et une étude des doses répétées d'oxycodone par voie orale *versus* placebo. Dans toutes les études, la douleur a été évaluée à l'aide d'une échelle visuelle analogique (100 mm). L'analyse permet de conclure que l'utilisation d'opioïdes dans la douleur abdominale aiguë est associée à une baisse modérée des scores de douleurs (-19,61 mm avec un IC à 95% [-1,16 ; 40,37 mm] (les opioïdes étaient sous-dosés dans l'ensemble des 6 essais cliniques) et à une augmentation du risque d'effets secondaires mineurs (prurit, nausées, vomissements et somnolence). Il n'y a pas d'augmentation du risque de perforation ou d'abcès en cas d'appendicite. Cette méta-analyse est de faible qualité du fait des essais cliniques de faible puissance.

En conclusion, les recommandations proposées par l'AFSSAPS en 2009 concernant la prise en charge des douleurs abdominales aiguës restent inchangées : une dose de morphine IV (0,1 mg/kg) est recommandée devant un enfant consultant aux urgences pour une douleur abdmominale intense localisée au quadrant inférieur droit, faisant évoquer un syndrome appendiculaire. L'utilisation de morphine permet de diminuer la douleur et n'entrave pas la prise en charge diagnostique, elle n'entraîne notamment aucun retard dans la prise de décision ni aucun risque supplémentaire d'erreur diagnostic (Grade A).

► Les brûlures

Les brûlures prises en charge en ambulatoire étaient une des situations pourvoyeuses de nombreuses prescriptions de codéine chez l'enfant en association avec le paracétamol même s'il n'existe en réalité aucune donnée scientifique ni aucune étude comparative pour justifier cette prescription.
La douleur liée aux brûlures est l'une des douleurs post-traumatiques les plus intenses. Elle est constituée d'un fond douloureux permanent associé à des épisodes d'exacerbation transitoire déclenchée par les actes thérapeutiques, les mouvements et la rééducation. Ces différentes composantes de douleurs, douleur de fond et douleurs provoquées, doivent être évaluées et traitées séparément.

Les recommandations AFSSAPS de 2009 précisaient que le traitement antalgique de référence des brûlures est la morphine. Ainsi, elles préconisaient un recours à la morphine pour la douleur de la brûlure intense (Grade A) avec la réalisation d'une titration pour les brûlures étendues. La morphine pouvait être utilisée d'emblée par voie orale pour les brûlures peu étendues. La posologie nécessaire est habituellement d'au moins 1 mg/kg/j, réparti en six prises. Des interdoses permettent de contrôler les épisodes douloureux intercurrents.
L'association au paracétamol ou à un d'AINS est utile pour réduire la consommation de morphine et/ou l'incidence des effets indésirables qui lui sont associés.
En 2006, des recommandations de bonnes pratiques américaines publiées dans une revue spécialisée sur les brûlures (52) précise l'utilisation des morphiniques, du paracétamol et des AINS, en plus des moyens non pharmacologiques et des techniques utilisées pour les soins.
Les recommandations européennes de 2013 publiées par *l'European Burns Association* sur la prise en charge des brûlés (53) suivent les recommandations de l'OMS de 2012 (3) soit une prise en charge antalgique en deux étapes selon l'évaluation de la douleur : paracétamol ou ibuprofène pour les douleurs de faible intensité et morphine pour les douleurs modérées à intenses.

En conclusion, pour les brûlures, l'association d'ibuprofène et de paracétamol peut être proposée en première intention ; en cas de douleur intense, la morphine orale ou le tramadol est recommandé.

1.3.3 Les infections ORL

► L'otite externe aiguë (OEA)

Les recommandations récentes de l'*American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery* (54) comportent un paragraphe spécifique sur la prise en charge de la douleur précisant que l'intensité de la douleur liée à l'OEA est souvent sous-estimée et sous-traitée, or elle peut être très sévère et nécessite d'être prise en charge (recommandation forte, grade B). Les douleurs légères à modérées répondent bien au paracétamol ou aux AINS donnés seuls ou en association avec un opioïde (oxycodone ou hydrocodone, ibuprofène associé à l'oxycodone). Il est recommandé d'administrer un AINS durant la phase aiguë ce qui réduit significativement la douleur comparée au placebo. Il est important de mettre en place précocement le traitement antalgique. L'administration en systématique est plus efficace.
Ces recommandations soulignent qu'il n'y a pas d'indication spécifique pour l'utilisation d'anesthésique topique dans l'OEA qui pourrait masquer la progression de la maladie en supprimant la douleur. Si un anesthésique topique est utilisé malgré tout pour soulager temporairement la douleur, le patient devra être examiné dans les 48 heures afin de s'assurer de la bonne évolution de l'OEA sous traitement. Les anesthésiques locaux ne doivent pas être utilisés si des aérateurs trans-tympaniques sont en place ou si un doute existe sur l'intégrité de la membrane tympanique, car ils sont néfastes pour l'oreille moyenne.

Ces recommandations américaines rapportent que l'association de gouttes stéroïdes aux gouttes antibiotiques a montré dans certaines études une diminution de la douleur mais d'autres études montrent l'absence de bénéfices.
Elles précisent que la douleur des OEA non compliquées dure de 48 à 72 heures avec un traitement antibiotique local optimal. Ainsi, en cas de prescription d'opioïdes, la prescription doit être courte pour éviter l'utilisation inappropriée d'opioïdes. En cas d'absence d'amélioration ou de persistance de la douleur, une nouvelle évaluation doit être réalisée (54).

En 2004, l'AFSSAPS a publié des recommandations concernant l'antibiothérapie locale en ORL (55). Ainsi, la prise en charge de l'otite externe aiguë est détaillée. Il est précisé que le traitement local doit comporter aussi un anesthésique voire des corticoïdes, car il s'agit d'une pathologie douloureuse. Il est recommandé de s'assurer que ce type de traitement n'associe pas des antibio-

tiques autres que ceux recommandés. Il est également précisé qu'un traitement antalgique par voie générale est en règle nécessaire.
La société française d'ORL a également publié sur son site, en 2009, un référentiel pour le traitement des otites externes bactériennes non compliquées (OEBNC) par les gouttes auriculaires (56). Il est précisé également qu'un traitement antalgique oral doit être associé au traitement local et que l'administration précoce d'un antalgique de niveau II par voie orale durant la phase aiguë de l'OEBNC réduit significativement la douleur.

En conclusion, la douleur de l'otite externe aiguë peut être très intense et doit être traitée ; un traitement local associant un antibiotique et un anesthésique est recommandé après avoir vérifié l'absence de perforation tympanique. Un traitement antalgique par voie orale est recommandé d'emblée en cas de douleur intense ou d'échec du traitement local, avec en première intention l'association d'antalgiques de palier 1 : paracétamol et ibuprofène, en prescription courte de 48-72 heures avec nouvelle évaluation si aggravation ou absence d'amélioration.

► L'otite moyenne aiguë (OMA)

En 2009, dans les recommandations de l'AFSSAPS (11), il avait été précisé que l'intensité de la douleur de l'otite pouvait conduire à recommander une association d'antalgiques, avec en première intention le paracétamol et l'ibuprofène (grade B), et en cas de douleur sévère et persistante, la codéine orale à partir de un an (AE).

La plupart des recommandations internationales publiées récemment (57, 58) reposent sur les recommandations de *l'American Academic of Pediatrics* publiées en 2013 (59) (cf. Tableau 8 en annexe 3), actualisation de celles de 2003, concernant le diagnostic et la prise en charge de l'OMA chez l'enfant de six mois à douze ans (60). Ainsi, l'ensemble des recommandations s'accordent pour rappeler que la prise en charge des OMA repose également sur la prise en charge de la douleur (forte recommandation, grade B) qu'un traitement antibiotique soit prescrit ou non. La douleur associée à une OMA peut être importante les premiers jours et persiste souvent plus longtemps chez les jeunes enfants. Le traitement antibiotique de l'OMA ne réduit pas significativement la douleur dans les 24 première heures et, même après trois à sept jours, la douleur peut persister et/ou la fièvre chez 30 % des enfants de moins de deux ans. Par contre, le traitement antalgique soulage la douleur dans les 24 heures et doit être débuté qu'un traitement antibiotique soit prescrit ou non. Il doit être continué aussi longtemps que nécessaire. Le paracétamol et/ou l'ibuprofène sont les antalgiques recommandés. La codéine au même titre que les autres opioïdes n'apparaît que dans les recommandations américaines pour les douleurs d'intensité modérée à sévère avec une mise en garde contre le risque de détresse respiratoire, de troubles de la vigilance, d'effets secondaires digestifs et de constipation. Les anesthésiques topiques apportent un bénéfice supplémentaire ajouté au paracétamol mais il reste passager, chez les enfants de plus de cinq ans.

En conclusion, la douleur de l'otite moyenne aiguë est un problème fréquent et doit être prise en compte du fait de son intensité, qu'un traitement antibiotique soit prescrit ou non. L'association de paracétamol et d'ibuprofène, en prescription courte de 48-72 heures avec nouvelle évaluation si aggravation ou absence d'amélioration, est recommandée en première intention. En cas d'échec, un traitement court par morphine orale est recommandé. Le tramadol peut être recommandé chez l'enfant de plus de trois ans, même si aucune étude ne soutient actuellement cette pratique ni son efficacité dans cette situation (Accord d'experts). Avant un an, seule la morphine orale est disponible en France. Des posologies faibles (0,1 mg/kg) pourraient être préconisées, avec une surveillance de l'enfant dans l'heure qui suit la première prise. Il est rappelé que l'otite moyenne aiguë hyperalgique constitue une indication de paracentèse.

► La rhinosinusite aiguë

Plusieurs recommandations ont été publiées concernant le diagnostic et le traitement des rhinosinusites aiguës chez l'enfant (cf. Tableau en annexe 3). Les recommandations de l'*American Academy of Pediatrics* publiées en 2013 sont les plus récentes (61). Elles concernent le diagnostic et le traitement des rhinosinusites de l'enfant âgé de un à dix-huit ans. Elles ne comportent aucune recommandation concernant la prise en charge antalgique dans le cadre de cette affection. De la même manière, les recommandations de l'*Infectious Diseases Society of America* (62), de la société italienne de pédiatrie (63 643) et de la société finlandaise d'ORL (64 641) ne précisent pas de recommandations quant au traitement antalgique.
Seules les recommandations espagnoles (65 645) abordent le traitement antalgique dans la prise en charge thérapeutique : les auteurs recommandent la prescription d'ibuprofène ou de paracétamol par voie orale (recommandation forte, grade IA), avec des prises régulières, et ils précisent que l'ibuprofène a montré une meilleure efficacité du fait de ses doubles propriétés antalgique et anti-inflammatoire.
La présence de céphalées persistantes ou récurrentes malgré un traitement adapté d'une rhinosinusite aiguë et en l'absence de complication infectieuse doit faire évoquer le diagnostic de migraine.

En conclusion, pour le traitement antalgique de la rhinosinusite aiguë de l'enfant la prescription de paracétamol ou d'ibuprofène, en prescription courte de 48-72 heures avec nouvelle évaluation si aggravation ou absence d'amélioration, est recommandée.

► La pharyngite

En 2009, les recommandations de l'AFSSAPS (11) précisaient que les douleurs de la pharyngite étaient souvent modérées et nécessitaient en première intention un antalgique de palier 1, le paracétamol et l'ibuprofène semblant d'efficacité équivalente (grade B). L'intensité des douleurs pouvant être plus importante il était recommandé de prescrire un antalgique de palier 2 (AE). Enfin, chez l'enfant à partir de cinq ans, il était proposé d'associer une corticothérapie courte en cas d'angine streptococcique avec douleurs sévères.

En 2012, l'*Infectious Diseases Society of America* a mis à jour ses recommandations de 2002 concernant le diagnostic et la prise en charge de la pharyngite à streptocoque du groupe A (66). Elle recommande la prescription d'un antalgique/antipyrétique tel que le paracétamol ou un AINS pour le traitement des symptômes modérés à sévères ou le contrôle de la fièvre associés aux pharyngites à streptocoque du groupe A, comme adjuvant à une antibiothérapie adaptée (recommandation forte, haut niveau de preuve). Les AINS tel que l'ibuprofène ont montré leurs bénéfices pour réduire la douleur par rapport au placebo chez l'enfant et l'adulte sans effet secondaire significatif. Le paracétamol a montré également son efficacité contre placebo mais l'amélioration des symptômes semblent moins importante que celle obtenu avec l'ibuprofène. L'aspirine doit être évitée chez l'enfant (recommandation forte, niveau de preuve modéré). Les corticostéroïdes ne sont pas recommandés (recommandation faible, niveau de preuve modéré).
L'ensemble des recommandations internationales (cf. Tableau 9 en annexe 3) préconisent l'utilisation de l'ibuprofène et/ou du paracétamol dans le traitement antalgique de la pharyngite. La codéine ni aucun autre opioïde n'est recommandé pour cette pathologie.

En conclusion, le plus souvent les antalgiques de palier 1 suffisent dans les douleurs des pharyngites. En l'absence d'études, l'association ibuprofène-paracétamol est à proposer en cas d'échec d'un des deux ; la prescription d'ibuprofène doit être courte (48-72 heures).

Chez l'enfant de moins de trois ans, en cas de douleur intense, la morphine orale pourrait être une solution : seules quelques gouttes déposées dans la bouche étant nécessaires, elles peuvent le plus souvent être ingérées malgré l'odynophagie. En cas d'odynophagie sévère empêchant la prise orale et en l'absence de déshydratation justifiant la mise en place d'une voie veineuse péri-

phérique, la nalbuphine par voie intrarectale (0,4-0,5 mg/kg) semble une alternative à étudier pour éviter la mise en place d'une voie veineuse périphérique, geste invasif. Devant la rareté des douleurs très intenses dans cette situation, il est préconisé que l'enfant soit réexaminé, à la recherche d'une complication.

1.3.4 Stomatites

Ces douleurs font partie des situations les plus problématiques et non résolues actuellement, avec deux cadres bien différents : la stomatite secondaire à la chimiothérapie et la gingivostomatite infectieuse aigüe, virale, principalement la primo-infection herpétique chez l'enfant. Celle-ci concerne très majoritairement les enfants de moins de trois ans chez lesquels la codéine n'est maintenant plus recommandée et le tramadol n'a pas d'AMM.

► La mucite en oncologie

En 2009, concernant la prise en charge de la douleur, les recommandations de l'AFSSAPS (11) précisaient que les anesthésiques locaux de type lidocaïne (solution ou gel) n'avaient pas fait l'objet d'études spécifiques en pédiatrie et proposaient une dose maximale de 2 à 3 mg/kg toutes les deux heures (Accord professionnel). Il était préconisé de prendre en charge les enfants selon les recommandations des traitements des douleurs d'intensité moyenne à sévère (Accord professionnel), et de préférer le chlorhydrate de morphine en PCA dès l'âge de cinq ans, si l'état de l'enfant le permettait (Grade C). Il n'y avait pas de données permettant de privilégier un autre morphinique. Enfin, il était noté qu'en association aux antalgiques, des méthodes psycho-corporelles (relaxation, hypnose, autohypnose…) pouvaient être préconisées (Accord professionnel).

Depuis, la recherche bibliographique a permis d'identifier trois textes de recommandations décrites ci-après, comparant les différents types de soins proposés pour les mucites. Aucun des trois n'aborde en détail la question de la douleur.

En 2008, des recommandations pratiques ont été publiées par la *Mucositis Oncology Nursing Society Putting Evidence Into Practice* (67) après une analyse de littérature des textes de recommandations et des essais contrôlés, mais sans aborder la douleur.

En 2010, des recommandations anglaises ont été publiées « *The development of evidence-based guidelines on mouth care for children, teenagers and young adults treated for cancer* » (68). Une large revue de littérature a été effectuée mais la prise en charge de la douleur n'est pas détaillée.

En 2014, ont été publiées les recommandations de la *Multinational Association of Suportive Care in Cancer et de l'International Society of Oral Oncology* (MASCC/ISOO) (69) après une très large revue de littérature sur la prise en charge de la mucite après chimio et/ou radiothérapie. Mais ce texte n'aborde pas du tout la prise en charge de la douleur.

En conclusion, aucune donnée récente n'apporte d'informations supplémentaires depuis les recommandations de l'AFSSAPS en 2009 quant à la prise en charge de la douleur des mucites en oncologie ; ces douleurs surviennent dans le cadre d'une aplasie post-chimiothérapeutique et les enfants sont hospitalisés ; la prise en charge de la douleur peut alors être faite dans de bonnes conditions de sécurité y compris avec l'emploi de molécules puissantes. Ainsi, pour les douleurs des mucites en oncologie, la codéine peut être facilement remplacée par la morphine orale ou le tramadol.

► La gingivostomatite

Dans les recommandations françaises de l'AFSSAPS de 2009 (11), en l'absence de données spécifiques, il était recommandé d'appliquer les propositions pour l'antalgie des mucites cancéreuses à tout patient atteint de gingivostomatite, et notamment les mucites herpétiques ou les aphtoses des maladies dysimmunitaires (Accord professionnel).

La recherche bibliographique n'a pas retrouvé de nouvelles publications dans ce domaine. Un travail récent de thèse de médecine (70) a décrit une population de 392 enfants ayant consulté aux urgences d'un CHU pédiatrique pour une gingivo-stomatite, entre 2008 et 2013. Avant l'arrivée aux urgences, 74 % des enfants avaient reçu un antalgique de palier 1 et 16 % un palier 2, toujours de la codéine. Aux urgences, 68 % ont reçu de la codéine. A la sortie, la codéine a été prescrite pour 85 % des enfants. Seulement 26 enfants ont reconsulté dans le même service, dont une seule fois pour une douleur non soulagée.
Une communication orale du même service hospitalier a été faite en 2014 (71) : depuis l'alerte de l'ANSM sur la codéine, ce service a mis en place un protocole d'administration de morphine orale 0,2 mg/kg. Malgré ce protocole, les prescriptions de morphiniques ont diminué par rapport à la période avant l'alerte. 18 % des enfants sont sortis des urgences avec un antalgique de palier 2 (le tramadol) et 27 % avec de la morphine orale après une éducation aux familles sur les posologies et modalités d'administration.

En conclusion, pour les douleurs modérées à intenses liées à des gingivo-stomatites infectieuses, il est recommandé d'administrer l'association d'ibuprofène et de paracétamol. Si la douleur est résistante aux antalgiques de palier 1, une prescription de morphine orale ou de tramadol (si l'enfant est âgé de plus de trois ans) est recommandé (Accord d'experts). L'éducation des parents est importante et une forme galénique de morphine orale adaptée et mise sur le marché est rapidement souhaitable. L'enfant doit être surveillé une heure après la première prise pour évaluer l'efficacité et la tolérance clinique.

1.4 Prise en charge de la douleur prolongée, récurrente ou chronique chez l'enfant : alternatives à la codéine

1.4.1 Définition

La douleur chronique est habituellement définie comme une douleur persistant plus de trois mois (parfois six mois pour certains auteurs). Le caractère un peu arbitraire de cette durée de trois mois l'a faite modifier et actuellement l'*International Association for the Study* of Pain (IASP) et son groupe français, la Société française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD), proposent de retenir sous ce terme « une douleur qui persiste ou est récurrente au-delà de ce qui est habituel pour la cause initiale présumée, répond insuffisamment au traitement, ou entraîne une détérioration significative et progressive des capacités fonctionnelles et relationnelles du patient ».

Cette définition a d'ailleurs été reprise dans les recommandations HAS sur les aspects organisationnels de la prise en charge de la douleur chronique de la population générale adulte dans les structures spécialisées (72). De ce fait, il n'existe plus à proprement parler de limite de temps qui signerait un passage à la douleur chronique.

Le terme **douleur prolongée**, utilisée dans ce texte, introduit cette notion de souplesse dans le temps.

Dans les **douleurs récurrentes**, la prise en charge nécessite des soins de type douleur aiguë lors des accès répétés, mais aussi des soins plus globaux et pluri-professionnels, la répétition des crises dans le temps reproduisant une situation de douleurs prolongées.

Ces douleurs prolongées, récurrentes et/ou chroniques se différencient bien des situations de douleur aiguë dans la mesure où des moyens médicamenteux isolés et des mesures simples ne suffisent pas à leur prise en charge. Le recours à des stratégies multi-modales, à des équipes pluri-professionnelles et à l'association de moyens psychologiques est incontournable.

Parmi les douleurs chroniques, les situations problématiques concernent :

- les douleurs chroniques cancéreuses ;
- les douleurs chroniques non cancéreuses ;
- les douleurs aiguës récurrentes comme les crises vaso-occlusives de la drépanocytose.

Les douleurs neuropathiques de l'enfant ont fait l'objet de recommandations de bonne pratique en 2011 (73) (cf. Tableau 10 en annexe 3) et la codéine n'est pas recommandée dans cette situation. La Société canadienne de la douleur (74) a révisé ses recommandations concernant la prise en charge pharmacologique de la douleur neuropathique chronique et préconise le tramadol ou les opioïdes à libération contrôlée en deuxième intention pour la douleur modérée à grave. Cette situation clinique est donc bien exclue du champ de ce travail.

1.4.2 Les recommandations de l'OMS

En 2012, les recommandations de l'OMS (3) ont préconisé non pas d'utiliser des antalgiques des trois paliers, mais de se restreindre aux seuls paliers 1 et 3 chez les enfants atteints de maladie chronique. Ces recommandations traitent des douleurs persistantes d'enfants présentant une pathologie ; en particulier, les situations d'infection par le VIH, le cancer et la drépanocytose sont citées. Ce travail est basé sur une analyse sérieuse de la littérature par un groupe d'experts. En synthèse, l'utilisation de la morphine orale est recommandée pour les douleurs persistantes modérées à sévères chez les enfants présentant une maladie. Il n'y a pas de données permettant de recommander un autre morphinique en alternative à la morphine. Il est fortement recommandé que des formes galéniques de morphine à libération immédiate et prolongée soient mises à disposition pour ces enfants. Ces recommandations précisent des posologies de départ pour des patients naïfs de morphine pour la voie orale :

- 80-200 µg/kg/4h pour les enfants de un à douze mois ;
- 200-400 µg/kg/4h pour les enfants de un à deux ans ;
- 200-500 µg/kg/4h pour les enfants de deux à douze ans, avec une première prise orale de 5 mg maximum.

Ce rapport précise que l'utilisation de morphine à petites doses (0,1 mg/kg/4h) pour les enfants de plus de un an, peut être une alternative à l'utilisation d'antalgiques de palier 2 (codéine, tramadol).

1.4.3 La douleur du cancer

Aucune étude sur l'utilisation des morphiniques dans la douleur du cancer réalisée spécifiquement chez l'enfant n'a été identifiée : aucune étude chiffrée sur les consommations, ni d'étude de pratique. Cependant, les experts français rapportent un recours fréquent aux morphiniques faibles pour les douleurs modérées dans cette situation (donnée non publiée).

La recherche et l'analyse de la littérature ont permis de retrouver des travaux concernant le plus souvent à la fois l'adulte et l'enfant.

Un groupe d'experts de l'Association Européenne de Soins Palliatifs (EAPC) a revu et mis à jour les recommandations publiées sur l'utilisation de la morphine dans le traitement de la douleur due au cancer. Une traduction française a été réalisée à partir de la publication (75). Ce texte ne traite pas spécifiquement de l'enfant, mais ne l'exclut pas : il est seulement précisé que la morphine orale doit être l'opioïde oral à utiliser en première intention dans les douleurs modérées à sévères dues au cancer. Ainsi, malgré l'utilisation de codéine dans cette situation par certains prescripteurs (donnée non publiée), une recommandation d'experts en faveur de la morphine était déjà en vigueur depuis 2001.

En 2012, une actualisation de ces recommandations a été publiée (75) « *Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain : evidence-based recommandations from EAPC* » (cf. Tableau 10 en annexe 3). Dans ce texte, qui à nouveau n'exclut pas l'enfant, une recommandation de faible grade a été formulée ainsi : pour les patients présentant une douleur faible à modérée, résistante aux antalgiques de palier 1, la codéine ou le tramadol peuvent être associés OU de petites doses de morphine orale.

Certains pays auront moins de difficultés à se passer de la codéine car ils prescrivaient déjà le tramadol en priorité dans cette situation. Par exemple, en Allemagne, une enquête de pratique (76) réalisée dans huit services d'oncologie pédiatriques entre 1999 et 2000 a relevé toutes les prescriptions antalgiques ; au total, 224 enfants ont été inclus (âge médian neuf ans, 16 % moins de trois ans, et 28 % de quatre à sept ans ; 53 % pesaient moins de 30 kg) pour un total de 333 épisodes douloureux et 2265 jours de traitements antalgiques, à l'époque où les recommandations de l'OMS préconisaient l'utilisation des antalgiques des trois paliers. Le paracétamol était sous-dosé. Le tramadol était le palier 2 le plus utilisé, alors que la codéine l'était très rarement (sept jours de traitement seulement). Les posologies de morphine étaient en moyenne de 0,5 à 1 mg/kg/jour avec un maximum à 10 mg/kg/j.

En 2012, la société espagnole d'oncologie médicale a aussi publié des recommandations (77) (cf. Tableau 10 en annexe 3) : pour les douleurs modérées, la codéine ou le tramadol peuvent être utilisés (grade C).

En 2003, des recommandations françaises ont été publiées (78) (les Standards, Options et Recommandations) (cf. Tableau 10 en annexe 3) : les recommandations formulées en pédiatrie ne concernaient que l'évaluation de la douleur mais pas le traitement. Chez l'adulte, les opioïdes faibles sont recommandés dans les douleurs d'intensité modérée. Il n'existe pas de critère absolu de choix préférentiel entre la codéine et le tramadol.

L'utilisation de la morphine orale doit être précoce en cas de douleur résistante aux autres traitements. Il est recommandé de ne pas perdre de temps à administrer des thérapeutiques insuffisantes.

En 2014, la Cochrane Collaboration a publié une revue de littérature sur l'utilisation de la codéine, seule ou associée au paracétamol, dans la douleur du cancer, chez l'adulte et l'enfant (79). Aucune méta-analyse n'a été possible du fait de la faible quantité de données. Aucune étude pédiatrique n'a été retrouvée.

En conclusion : la codéine n'a pas d'indication dans les douleurs chroniques cancéreuses chez l'enfant, même s'il existait probablement dans ce domaine avant 2013 un usage des prescripteurs pour les douleurs modérées. La morphine orale est le morphinique de choix dans cette situation.

1.4.4 La douleur chronique non cancéreuse

Aucune recommandation officielle française ou étrangère ne concerne le traitement des douleurs chroniques chez les enfants ou adolescents. Seules des recommandations japonaises ont été mises en évidence par notre recherche bibliographique (80). De ce fait, la littérature concernant l'adulte a été consultée. Les travaux font référence aux morphiniques de manière générale, avec ou non un focus sur la codéine.

Cependant, les douleurs chroniques chez l'enfant touchent majoritairement les adolescents, non concernés par l'alerte sur la codéine.

► Les recommandations générales sur les douleurs chroniques non cancéreuses

Jusqu'aux années 1990, les morphiniques étaient prescrits uniquement dans les douleurs aiguës et les douleurs cancéreuses. Puis, les prescriptions ont augmenté progressivement dans les années 2000, en particulier aux Etats-Unis, soutenues par des recommandations de sociétés savantes comme l'*American Pain Society et l'American Academy of Pain Medicine*, dans le but de soulager ces patients (cf. Tableau 10 en annexe 3).

Les recommandations avant les années 2010 abordaient assez librement la question de la prescription de morphiniques dans les douleurs chroniques non cancéreuses, comme celle de *Wisconsin Medical Society Task Force on Pain Management* (81) (cf. Tableau 10 en annexe 3).

Les recommandations japonaises (80) de 2012 ont été publiées à la suite d'un travail de recherche bibliographique réalisé par la société japonaise de psychosomatique. Cette publication met en avant la nécessaire prise en charge multidimensionnelle de la douleur chronique des enfants et adolescents et l'absence d'indication des morphiniques.

En revanche, plus récemment, du fait des publications alarmantes, surtout américaines, sur les risques de dépendance dans ces situations, l'appel à la prudence est majoritaire, et les recommandations proposent une prise en charge globale des patients, dite multimodale, en cas de prescriptions médicamenteuses morphiniques avec un focus particulier sur les aspects psychosociaux, un recours aux structures spécialisées et un suivi et une attention étroits. En 2013, un article évoque même une autorisation réduite à trois jours de prescription de morphiniques pour les urgentistes de New-York devant une augmentation des décès, en particulier liés à l'hydrocodone (82). L'académie américaine de neurologie a pris position dans un article récent (83) et rapporte que 50 % des patients prenant un morphinique pendant plus de trois mois prennent toujours ce traitement cinq ans plus tard. L'efficacité de ces traitements ne devrait pas être jugée sur la seule intensité de la douleur mais aussi sur la fonction et la qualité de vie. La posologie de 80 à 120 mg/jour d'équivalent morphine est un drapeau rouge, mais la plupart des décès surviennent avec des posologies inférieures.

Plusieurs autres publications font état de la même prudence, que ce soient des recommandations d'experts de l'Utah (84) (cf. Tableau 10 en annexe 3), ou les recommandations de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) (« *ICSI releases guidelines on chronic pain assessment and management* ») résumées dans l'article de Lambert (85) concernant la douleur chronique non cancéreuse de l'adulte et des adolescents de seize à dix-huit ans. Ces recommandations précisent que les morphiniques sont rarement nécessaires dans les douleurs musculaires et inflammatoires chroniques, et doivent être réservés aux échecs des autres traitements dans les douleurs mécaniques compressives.

D'autres publications sont plus souples, comme les recommandations sud-africaines (86) mais attirent l'attention sur une prise en charge globale et une prescription de deuxième intention des morphiniques, avec une attention particulière aux personnes présentant des difficultés psychologiques, et aux adolescents comme personnes à risque d'abus.

En 2010, les recommandations canadiennes du *National Opioid Use Guideline Group* (NOUGG) stipulent que la prescription de morphiniques présente des dangers chez l'adolescent (grade B), mais qu'un essai de prescription peut être fait chez des adolescents atteints de maladies somatiques bien définies ou de douleurs neuropathiques en cas d'échec des autres traitements, si le risque d'abus est estimé faible et avec un suivi médical très régulier (grade C). Ce travail a fait l'objet d'une publication en 2011 (87, 88) précisant l'absence d'études randomisées contrôlées sur l'efficacité des morphiniques dans les céphalées, le côlon irritable, les douleurs pelviennes, les douleurs temporo-mandibulaires et les douleurs faciales atypiques, les douleurs thoraciques non cardiologiques, la maladie de Lyme, et leur efficacité dans les douleurs neuropathiques, l'arthrose et l'arthrite, les douleurs lombaires et cervicales. Pour la population des adolescents, un traitement morphinique au long cours ne sera entrepris que pour les douleurs somatiques intenses ou

neuropathiques et un suivi en consultation sera fait avec un pédiatre, un psychiatre d'adolescents et un addictologue. L'hydromorphone et l'oxycodone sont à éviter.

En 2012, l'*American Society of Interventional Pain Physicians* (ASIPP) a publié des recommandations (89) « *guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain* », et mis en avant les risques importants d'abus ou de mauvaise observance des prescriptions de morphiniques, l'augmentation importante de ce type de prescriptions pour ces patients, et les risques de surdosage. Ce texte souligne que tous ces abus se sont produits avec des prescriptions faites initialement dans le respect des recommandations ; pourtant, si l'efficacité des morphiniques est prouvée dans les douleurs aiguës, les études manquent dans les douleurs chroniques. Ce travail de bonne qualité aborde la spécificité des adolescents, mais peu d'études concernent cette population, pour laquelle la littérature existante montre les bénéfices d'une prise en charge multimodale. Un programme de suivi des prescriptions médicamenteuses est recommandé si des morphiniques sont prescrits, avec vérification de l'absence de doubles prescriptions par des confrères (90).

En 2013, des recommandations ont été publiées par l'association singapourienne contre la douleur (91). Un groupe d'experts multi-disciplinaire a examiné la littérature. L'enfant n'est pas cité mais pas explicitement exclu non plus. Ce groupe ne recommande pas l'utilisation de morphiniques en première ligne dans les douleurs chroniques non cancéreuses, du fait du manque de preuve d'efficacité. Eventuellement ils préconisent de l'utiliser en deuxième ligne dans une approche multimodale, et pendant moins d'un an.

En 2014, une revue critique de littérature a été publiée (92), « *Chronic opioid therapy for chronic non-cancer pain : a review and comparison of treatment guidelines* » portant sur les recommandations existantes sur le traitement de la douleur chronique non cancéreuse. Cette revue de littérature n'a pas retrouvé de recommandations pédiatriques parmi les sept recommandations retenues. Mais les recherches de chacun des groupes n'avaient pas, a priori, exclu les études pédiatriques. D'après ce travail, les morphiniques ne sont pas recommandés en première intention dans le traitement de la douleur chronique non cancéreuse. S'ils sont utilisés, le prescripteur doit être vigilant, évaluer la réponse, les effets indésirables et les risques d'abus.

La *Scottish Intercollegiate Guideline Network* (SIGN) a produit des recommandations après une analyse étendue de la littérature (93). Ce travail très détaillé n'a pas inclus la littérature pédiatrique et a retrouvé un seul essai randomisé contrôlé de bon niveau et quatre études mettant en évidence une efficacité des morphiniques oraux à six mois, mais avec de nombreuses sorties d'essai, sans preuve en faveur d'un morphinique ou d'un autre.

En 2014, des recommandations ont été publiées pour l'Oklahoma : « *opioid prescribing guidelines for oklahoma health car providers in the office-based setting* » (94). Les morphiniques y sont recommandés après échec des autres traitements et après évaluation du risque d'abus, en utilisant un programme de suivi et un programme écrit et signé de traitement ; en cas de traitement prolongé, un deuxième avis est préconisé ; l'utilisation des voies intraveineuse et sous-cutanée n'est pas recommandée sauf exception.

En conclusion, la littérature ne met pas en évidence d'efficacité prouvée des morphiniques de manière générale dans la douleur non cancéreuse de l'adulte. Aucune étude pédiatrique de haut niveau de preuve n'est retrouvée. L'attention est actuellement plus attirée sur les risques liés à ce type de prescription (inefficacité, abus, surdosage), même si d'autres morphiniques que la codéine sont habituellement utilisés dans ces circonstances.

Recommandations :

En général, le manque d'études réalisées chez l'enfant et l'adolescent ne permet pas de recommander la prescription de morphiniques dans les douleurs chroniques non cancéreuses, en particulier en l'absence de pathologie somatique sous-jacente. Toute

prescription d'un morphinique doit donc être bien pesée : la prise en charge des enfants doit être pluri-professionnelle et l'enfant doit être adressé en « structure douleur » spécialisée.

► Recommandation spécifique dans certains types de douleurs non cancéreuses

En 2006, une publication fait état de l'actualisation des recommandations pour le traitement des douleurs chroniques musculosquelettiques (95) (cf. Tableau 10 en annexe 3) à la suite des alertes formulées par des agences américaines et européennes sur les inhibiteurs cox2 jusqu'alors recommandés : pour les douleurs prolongées d'arthrose/arthrite chez les sujets jeunes, le tramadol est recommandé. Pour les douleurs aiguës de blessure au sport chez les sujets jeunes, les AINS sont recommandés ; si ce traitement est insuffisant, il est recommandé d'associer du paracétamol et/ou des morphiniques faibles ou forts selon l'intensité de la douleur.

► La drépanocytose

En 2009, les recommandations françaises de l'AFSSAPS (11) préconisaient pour les crises douloureuses vaso-occlusives survenant au domicile, en cas de douleur d'intensité moyenne, après échec par le paracétamol, l'administration orale combinée d'AINS et d'un opioïde faible (AE). En cas d'inefficacité de cette combinaison, en particulier avec de la nalbuphine, l'administration de morphine doit être rapidement mise en place.

En 2010, les recommandations françaises de la HAS sur la drépanocytose ont été publiées sur les syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent (96). Il est préconisé d'associer à domicile de la codéine en cas de douleur résistant aux antalgiques de palier 1. En cas d'insuffisance de ce traitement, l'enfant doit être admis à l'hôpital et recevoir de la nalbuphine ou de la morphine IV ou orale. Ces recommandations n'ont pas été actualisées depuis l'alerte sur la codéine.

En 2010, une étude observationnelle américaine a été publiée dans *l'American Journal of Hematology* (97), après observation d'une cohorte de 2194 enfants drépanocytaires ayant reçu des antalgiques pour leur crise vaso-occlusive. Le but était d'évaluer l'efficacité des AINS, des morphiniques et de leur association à des antidépresseurs ou des anti-épileptiques sur le nombre de crises. Le plus souvent les enfants recevaient des AINS et des morphiniques faibles (codéine et hydrocodone). Ceux qui avaient des épisodes fréquents et sévères ont reçu plus de morphiniques forts (morphine et oxycodone) et de traitements pour les douleurs chroniques (antidépresseurs et antiépileptiques). Dans ce groupe, les enfants qui avaient une telle prescription (morphinique fort et inhibiteur de la recapture de la sérotonine ou anti-épileptiques carbamazépine, acide valproïque, gabapentine ou phenytoïne) ont moins nécessité de consultations dans les mois qui ont suivi.

En 2010, une revue systématique de littérature a été publiée par des experts africains après une recherche d'articles parus entre 1966 et 2010 : revues systématiques et essais randomisés contrôlés concernant les moyens médicamenteux et non médicamenteux (les essais ouverts ont été inclus) (98). Aucun article sur la codéine n'a été identifié, mais les auteurs notent une utilisation fréquente de cette molécule, et souligne les risques d'addiction en cas d'utilisation prolongée des antalgiques morphiniques, même s'ils suggèrent que la codéine serait moins addictive que la morphine. De même, aucune étude randomisée n'a été retrouvée sur le paracétamol, sur l'ibuprofène ni sur le ketorolac. Une étude menée sur 56 enfants rapporte que la morphine orale (après une titration intraveineuse) et la morphine administrée en IV ont une action identique sur la douleur, la morphine à libération prolongée entraînant cependant plus de syndromes thoraciques.

En 2010, un groupe de médecins américains et du Moyen Orient a publié un consensus d'experts sur la prise en charge de la drépanocytose, basé sur leur expertise clinique et la recherche de recommandations déjà publiées (99). En cas de douleur modérée, à l'arrivée à l'hôpital,

l'association paracétamol-ibuprofène et codéine est recommandée. Les traitements antalgiques recommandés au domicile sont les antalgiques de palier 1, la codéine et le tramadol.

En 2012, le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) (100) a publié des recommandations sur la prise en charge des épisodes douloureux aigus de la drépanocytose à l'hôpital. La revue de littérature s'est restreinte aux essais randomisés contrôlés. Aucune étude ne concernait les morphiniques faibles. Ceux-ci sont cités comme pouvant être utilisés en cas de douleur modérée, chez un enfant qui n'en aurait pas reçu avant son arrivée à l'hôpital.

En 2014, un panel d'experts anglais publie un texte sur la prise en charge de la drépanocytose (101), basé sur *l'Evidence based medecine*. La prise en charge de la douleur n'est pas détaillée, mais ils préconisent une prise en charge rapide, et de recourir à une administration d'AINS en cas de douleur faible ou modérée (s'ils ont une efficacité clinique et en l'absence de contre-indication, recommandation faible), et à des morphiniques en intraveineux en cas de douleur sévère (recommandation forte).

En conclusion, aucune étude publiée ne permet de proposer l'utilisation d'un morphinique plutôt qu'un autre en cas de crise vaso-occlusive avec des douleurs modérées résistantes aux antalgiques de palier 1. Le tramadol ou la morphine à petites doses pourraient être une solution à condition de disposer de formes galéniques appropriées. Certains auteurs signalent les risques d'abus en cas de prescription prolongée. En effet, à certaines périodes de la vie d'un enfant drépanocytaire ou chez certains d'entre eux, les douleurs sont fréquentes voire chroniques, en dehors des crises intenses nécessitant une hospitalisation ; le risque de prises répétées d'antalgiques dans ces conditions n'est pas exclus. Il est recommandé que ces enfants et adolescents bénéficient d'un suivi pluriprofessionnel et de consultations spécialisées douleur.

Dans cette population où les crises sont « attendues », l'étude génotypique de l'activité du CYP2D6 pourrait être envisagée mais il n'existe pas de stricte concordance entre le génotype et le phénotype, ce qui ne permettra pas éviter tous les événements indésirables graves.

► Céphalées : migraine, céphalées de tension, céphalées chroniques

La migraine est un réel problème épidémiologique chez l'enfant puisque, selon l'âge, 5 à 15 % des enfants en population générale en souffrent. Le diagnostic doit être fait pour adapter le traitement.
Cette situation n'est pas détaillée dans ce rapport, mais il est utile de rappeler aux prescripteurs l'absence d'indication des morphiniques, à aucun moment et quelle que soit la situation (migraine, céphalée de tension, céphalée chronique).
Les recommandations françaises de l'AFSSAPS de 2009 (11) et les recommandations récentes de la société française de neurologie (102) ne préconisent aucun morphinique dans la prise en charge des céphalées chroniques, ni de la migraine.
Une publication récente précise l'ensemble des données disponibles sur les céphalées de l'enfant (103).

En conclusion, il n'existe aucune indication de morphinique en cas de céphalées (migraine, céphalées de tension, céphalées chroniques).

1.5 Éducation des familles et des soignants

Quasiment toutes les études mettent en avant l'importance de l'information aux patients, de l'utilisation de supports écrits détaillés comportant des informations sur les buts recherchés par le traitement, sur les effets indésirables, sur les risques d'abus et de surdosage, sur la nécessité de

collaborer étroitement avec le médecin et pour celui-ci de questionner les patients sur leurs addictions. Certaines publications soulignent l'intérêt de contrats signés.

Après la publication des recommandations canadiennes en 2010, une application électronique a été développée pour aider les professionnels de santé à leur appropriation : l' « *opioid manager* » (104). Cet outil pratique pouvait être utilisé comme outil d'éducation pour les patients et de formation pour les soignants. Il n'est plus en vigueur actuellement car les morphiniques sur le marché ont changé.

Les recommandations du Royaume-Uni (8) précisent que ces acteurs doivent recevoir des informations orales en face à face, mais aussi des instructions écrites sur la galénique, la posologie, la fréquence d'administration et que la conformité de la forme galénique délivrée doit être vérifiée pour pouvoir correspondre aux informations écrites délivrées. Ces recommandations s'adressent plus spécifiquement aux morphiniques.

Les recommandations de l'OMS (3) abordent l'éducation des professionnels de santé pour la prescription d'antalgiques et le suivi, évoquant même la délégation de ce rôle de prescription, dans certains pays, à d'autres soignants que les médecins, moyennant l'acquisition de connaissances, pour permettre un accès aux antalgiques de tous les enfants dans les situations de douleur prolongée décrites dans les recommandations.

Le contenu de l'information reste à préciser, mais devront être pris en compte les posologies des différentes molécules, les intervalles entre deux prises et la surveillance de l'analgésie et des effets indésirables.

L'éducation des soignants et des familles est primordiale, de nombreuses études ayant montré un sous-dosage fréquent des antalgiques par tous ces intervenants. La littérature à ce sujet n'a pas été reprise dans ce document mais une thèse récente de médecine a fait ce travail et synthétisé ces données (105).

La publication de Fortier et al (106) montre que, malgré des scores de douleur importants dans les jours suivant une amygdalectomie, les parents administrent peu d'antalgiques pourtant prescrits (association paracétamol-codéine). Dans ce travail, 261 enfants de deux à douze ans ont été évalués en intra-hospitalier pendant 24 heures puis à domicile aux deuxième et troisième jours et à la deuxième et troisième semaine. Au retour à domicile, le deuxième jour, 86 % des enfants avaient des douleurs significatives mais 24 % ont reçu 0 ou 1 dose d'antalgiques. Le troisième jour, 67 % étaient douloureux et 41 % ont reçu 0 ou 1 dos d'antalgiques. Globalement, le nombre médian de prises d'antalgiques au domicile en deux semaines a été de six ; 71 % des enfants ont reçu moins de la moitié des seize administrations possibles. Le nombre d'administrations n'a pas été en relation avec les scores de douleur.

1.6 Sécurité d'emploi des AINS et du paracétamol chez les adultes et les enfants

Les AINS constituent une alternative à la codéine. Leur efficacité a été démontrée par un grand nombre d'études dans différentes situations cliniques (cf. infra). Dans la mesure où des craintes, parfois infondées, pourraient limiter leur prescription en pédiatrie, ce chapitre explore les données générales de sécurité disponibles sur l'utilisation des AINS chez l'enfant et, en raison du peu de données disponibles, chez l'adulte. Les études détaillées ci-après ne concernent pas la varicelle et le zona qui font déjà l'objet d'une précaution d'emploi.

L'ibuprofène est l'AINS de choix actuellement, dans le monde. Le rapport de l'OMS (3) précise qu'*« aucun autre AINS n'a été suffisamment étudié en pédiatrie, en terme d'efficacité et de sécurité, pour être recommandé comme une alternative à l'ibuprofène ».* Il est aussi signalé que *« bien que l'ibuprofène ait montré une efficacité supérieure à celle du paracétamol dans la douleur aiguë,*

cette donnée ne peut être retenue que comme de faible grade du fait de l'absence d'études de sécurité à long terme en cas d'utilisation prolongée ou récurrente ». Cependant, les publications rapportées ci-après ne précisent pas toujours quel AINS a été étudié.

En 2009, dans les recommandations de l'AFSSAPS (11), l'analyse de la littérature concernant la sécurité d'emploi des AINS et leurs effets indésirables avait permis d'en faire la synthèse suivante :

- **L'asthme** : l'asthme exacerbé par les AINS ou l'aspirine, classiquement décrit chez l'adulte porteur de polypes nasaux ou d'une sinusite chronique, atteint environ 2 % des enfants asthmatiques. La réaction est dose-dépendante et peut survenir à dose sub-thérapeutique. En dehors de ce contexte, l'asthme n'est pas une contre-indication. L'AINS réduit même l'incidence des visites médicales motivées par une crise d'asthme. Une étude randomisée versus paracétamol menée chez 1 879 enfants asthmatiques indemnes de sensibilisation à l'aspirine, démontre l'innocuité de l'ibuprofène.
- **Néphrotoxicité :** l'atteinte rénale aiguë des AINS est attribuée à une glomérulopathie liée à la réduction de la perfusion rénale liée à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines ou à une néphrite interstitielle. Des atteintes rénales sont décrites après administration de doses thérapeutiques (11-32 mg/kg/j) d'ibuprofène durant un à trois jours chez sept enfants fébriles avec diarrhées ou vomissements. Un enfant a nécessité une dialyse mais la créatininémie s'est normalisée chez tous les patients dans un délai de trois à neuf jours après réhydratation et arrêt de l'AINS. Ces cas sont directement liés aux effets vasomoteurs sur la circulation rénale dans un contexte de déshydratation réduisant le flux rénal dans l'artère afférente au glomérule. L'incidence de la néphrotoxicité est basse si la prescription est de courte durée et l'équilibre hydro-électrolytique satisfaisant. Les néphrites interstitielles d'origine immunoallergique, sont rares chez l'enfant. Une série de sept cas est rapportée après un à cinq jours de traitement par voie orale ou rectale pour des affections rhinopharyngées. Les signes cliniques (œdème, oligurie ou anurie) surviennent entre trois et six jours. Des signes d'hypersensibilité (fièvre, rash cutané, hyper-éosinophilie) sont toujours présents. Une insuffisance rénale aiguë peut donc compliquer un traitement par AINS à posologie antalgique et de courte durée chez l'enfant. Elle peut passer inaperçue si la diurèse est conservée et il est donc probable qu'elle soit sous-diagnostiquée. L'incidence de l'atteinte rénale est cependant, probablement très faible puisque dans une étude prospective multicentrique randomisée en double insu comparant un traitement de courte durée par ibuprofène (5 et 10 mg/kg par prise) au paracétamol (12 mg/kg par prise), aucun des 83 915 enfants ayant reçu de l'ibuprofène n'a été hospitalisé pour une insuffisance rénale symptomatique (donc sévère). Une analyse secondaire de cette étude portant sur 288 enfants n'a pas montré de différence significative des concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine entre les groupes.
- **Effets gastro-intestinaux** : dans une grande enquête randomisée incluant plus de 27 000 enfants fébriles, le pourcentage d'hospitalisation pour saignement gastrique est identique (17 pour 100 000) après administration de paracétamol ou d'ibuprofène (5 ou 10 mg/kg) en dose unique. Le risque d'ulcération de la muqueuse gastrique est probablement modéré si le traitement est limité dans le temps. Dans un essai en double insu comparant chez 84 182 enfants fébriles, le paracétamol (12 mg/kg) à 5 ou 10 mg/kg d'ibuprofène et surveillant les causes d'hospitalisation dans les quatre semaines suivant le traitement, quatre hémorragies digestives sont observées dans les groupes ibuprofène (2 avec 5 et 2 avec 10 mg/kg d'ibuprofène), soit un risque d'hémorragie digestive de 7,2/100 000 (IC 95 % : 2 à 18/100 000). En revanche, dans une étude randomisée en double insu comparant l'ibuprofène au paracétamol chez 41 810 enfants fébriles ou douloureux, il n'y a eu aucune hémorragie digestive au cours des quinze jours suivants. Le risque de manifestations digestives augmente avec les traitements de plus longue durée par des doses un peu plus élevées comme dans l'arthrite juvénile idiopathique.
- **Pneumopathies bactériennes** : l'administration d'ibuprofène majorerait le risque d'évolution vers une pleuropneumopathie.

Les recommandations de l'AFSSAPS précitées reposaient notamment sur les études d'Ashraf (107) et de Lesko (108, 109), détaillées ci-après. A ce jour, ces études sont les seules à avoir inclus un nombre suffisant de patients (respectivement 41 810 et 27 065 enfants) pour pouvoir mettre en évidence des effets indésirables graves.

- L'étude de Lesko (108) est une étude randomisée en double aveugle, dont l'objectif était de tester l'hypothèse que l'ibuprofène augmentait le risque d'hémorragie gastro-intestinale, d'insuffisance rénale et d'allergie chez les enfants fébriles. 83 915 enfants de six mois à douze ans, reçus par leur médecin libéral en consultation externe (1 735 médecins, dont 86 % ont inclus des enfants) ont été inclus et pu être analysés. Ils ont reçu en aveugle du paracétamol (12 mg/kg/prise) ou de l'ibuprofène (5 ou 10 mg/kg/prise). Leur âge médian était de 40 mois, avec un poids médian de 15 kg. Quatre semaines après, les parents étaient contactés par courrier et, en cas de non réponse, par téléphone pour décrire des effets indésirables, des éventuelles nouvelles consultations ou hospitalisations nécessaires ; en dernier recours, le médecin était contacté directement. Les motifs de consultations étaient principalement des infections ORL hautes (42 %), des otites moyennes aiguës (34 %), des pharyngites (33 %), des infections respiratoires basses (8 %), des symptômes gastro-intestinaux (3 %), et moins de 1 % avaient une varicelle. Un enfant du groupe ibuprofène est mort de complications d'une méningite bactérienne. 1 % des enfants ont été hospitalisés dont quatre pour des hémorragies gastro-intestinales (tous du groupe ibuprofène). Le risque d'hémorragie gastro-intestinale a été calculé à 7,2/100 000 [95% ; 2-18] dans le groupe ibuprofène et 0/100 000 [95% ; 0-11] dans le groupe paracétamol, non significativement différents (p=0,31). Le risque observé d'insuffisance rénale aiguë, de syndrome de Reye et d'allergie parmi les 55 785 enfants du groupe ibuprofène a été 0/100 000 [95% ; 0-5,4].
- Dans l'étude de Lesko (109), le groupe des 27 065 enfants fébriles de moins de deux ans (un à 23 mois, âge médian de treize mois) de l'étude ci-dessus a été analysé. Ils recevaient, en aveugle, soit de l'ibuprofène (5 mg/kg ou 10 mg/kg) soit du paracétamol (12 mg/kg) pour de la fièvre. Les taux d'hospitalisation, d'hémorragie gastro-intestinale, d'insuffisance rénale aiguë, d'allergie, de syndrome de Reye, d'asthme, de bronchiolite et de signes digestifs ont été comparés dans les deux groupes. Au total, 1,4 % des enfants ont été hospitalisés, aucun pour une insuffisance rénale aiguë, une réaction anaphylactique ou un syndrome de Reye. La durée médiane du traitement a été de trois jours avec un nombre médian de prises de six à dix doses. 1,4% des enfants ont été hospitalisés dans les quatre semaines qui ont suivi, avec un risque relatif de 1,1 pour l'ibuprofène. Trois enfants ont été hospitalisés pour une hémorragie gastro-intestinale peu sévère, tous dans le groupe ibuprofène. Le risque d'hospitalisation pour une hémorragie gastro-intestinale parmi les enfants du groupe ibuprofène était de 17/100 000, non significativement différent du groupe paracétamol. Parmi les 319 enfants de moins de six mois, deux ont été hospitalisés, l'un (groupe ibuprofène 5 mg/kg) pour une infection virale, l'autre (ibuprofène 10 mg/kg) pour pneumonie. 65 enfants ont été hospitalisés pour une bronchiolite ou un asthme avec un risque relatif de 0,9 pour l'ibuprofène. Neuf enfants ont été hospitalisés pour des signes digestifs (vomissements ou douleurs gastriques) sans différence significative selon les groupes. Au total, cette étude n'a pas mis en évidence de différence statistique en termes d'effets indésirables en général, ou de risque hémorragique en particulier, entre le paracétamol et l'ibuprofène chez l'enfant de moins de deux ans.
- L'étude d'Ashraf (107) est une étude ouverte non randomisée, multicentrique : 424 pédiatres ont inclus 41 810 enfants de un à dix-huit ans dans 69 services américains, avec de la fièvre ou une douleur ; les enfants étaient traités selon les protocoles existants. La durée des prises n'est pas précisée. Les effets indésirables ont été colligés et étudiés selon que les enfants aient plus ou moins de deux ans. Parmi les 30 144 enfants ayant pris au moins une dose de paracétamol ou d'ibuprofène, 14 281 avaient moins de deux ans et 15 865 entre deux et douze ans. Aucun effet indésirable grave n'a été observé (allergie, syndrome de Reye, insuffisance rénale, hémorragie digestive, fasciite nécrosante). Chez les moins de deux ans, l'ibuprofène a été plus prescrit (n=7 381) que le paracétamol (n=1 295) et les effets indésirables ont été un peu plus nombreux avec l'ibuprofène (17,6 % *versus* 15 %). Toutefois, cette différence pourrait être interprétée comme une propension des médecins à traiter les enfants les plus

symptomatiques avec de l'ibuprofène plutôt que du paracétamol. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient de la fièvre, des vomissements, des diarrhées, des éruptions cutanées, des rhinites et des otites. Les auteurs concluent à la bonne sécurité d'emploi de l'ibuprofène.

Depuis 2009, date de publication des recommandations de l'AFSSAPS (11), les méta-analyses suivantes ont étudié l'efficacité et la sécurité de l'ibuprofène et du paracétamol chez l'enfant et l'adulte.

- Dans la méta-analyse de Pierce et al. (110), 85 études ont été retenues, comparant directement le paracétamol et l'ibuprofène, dont 54 avec des données antalgiques, 35 des données anti-pyrétiques et 66 des données de sécurité. Au total, l'ibuprofène est plus efficace que le paracétamol pour la prise en charge de la douleur et de la fièvre chez l'enfant et l'adulte, et ces deux antalgiques ont une sécurité d'emploi identique. Concernant la pédiatrie, dix-huit études contenaient des données d'efficacité dans la prise en charge de la douleur, avec des résultats en faveur de l'ibuprofène dans six études randomisées contrôlées, et sans différence significative dans onze études. Concernant la prise en charge de la fièvre de l'enfant, 30 études ont été identifiées dont 15 ont montré une supériorité de l'ibuprofène et 15 une absence de différence. L'analyse des sept études randomisées contrôlées dans la prise en charge de la fièvre était en faveur de l'ibuprofène. Enfin, concernant la sécurité d'emploi de l'ibuprofène et du paracétamol, 31 études (dont 19 essais randomisés contrôlés) ont rapporté des effets indésirables sans différence significative, hormis une étude rapportant que le paracétamol était significativement plus sûr et mieux toléré que l'ibuprofène.
- En 2013, une méta-analyse a été publiée dans le Lancet (111). Ce travail a inclus 280 études comparant un AINS à un placebo, et 474 études comparant des AINS, avec N=229 296 patients adultes au total. Les effets indésirables sévères cardio-vasculaires et les complications gastro-intestinales (perforation, obstruction, hémorragie) ont été les principaux critères d'étude. Le plus souvent les AINS étaient utilisés à forte dose (diclofenac 150 mg/jour, ibuprofène 2400 mg/jour) et en prescription prolongée pour des arthrites ou arthroses. Le recours aux coxib et au diclofenac augmentaient d'un tiers les risques coronaires et vasculaires ; l'ibuprofène augmentait les risques coronaires majeurs mais pas les risques vasculaires ; le naproxène n'était pas associé à ces effets. Tous les AINS augmentaient le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Le risque de complications gastro-intestinales de type ulcère était augmenté (environ de deux à quatre fois) en cas d'utilisation d'AINS (coxib, diclofenac, ibuprofène et naproxène) et se majorait lorsque l'exposition augmentait. Les auteurs ont modélisé l'excès de risques lié aux prises médicamenteuses : pour 1 000 patients à risque modéré de complications gastro-intestinales, un an de traitement par AINS à fortes doses entraînerait quatre à seize complications gastro-intestinales. Cependant, cette étude ne permet pas d'extrapoler les effets secondaires de ces traitements utilisés à plus faibles doses ou sur des durées plus courtes.
- Une revue de la Cochrane Library publiée en 2013 (112) a analysé les études sur l'utilisation d'AINS pendant deux mois ou plus, chez des patients atteints de mucoviscidose. Les données pédiatriques ont été extraites et analysées séparément. Les études pédiatriques retenues utilisant l'ibuprofène ont concerné pour l'une treize enfants (versus cinq placebo) avec des doses croissantes d'ibuprofène (600 mg/j pendant un mois puis 800 mg/j sur un mois puis 1200 mg/j pendant un mois si la concentration sérique restait inférieure à 50 µg/ml) ; pour la deuxième, 46 enfants (versus 43 placebo) qui recevaient 20 à 30 mg/kg/j d'ibuprofène (maximum 1600 mg/j, taux sérique maximum 50 à 100 µg/ml), pendant quatre ans, et pour la troisième : 142 enfants pendant deux ans aux mêmes posologies que la précédente étude. Globalement, la fonction respiratoire a moins décliné dans le groupe ibuprofène. Les effets indésirables ont été colligés dans ces études. Les douleurs abdominales (possiblement liées à la maladie ou aux AINS) ont plus diminué dans les groupes ibuprofène, et les douleurs abdominales signalées n'étaient pas significativement différentes entre ibuprofène et placebo. Les autres effets indésirables n'étaient pas significativement différents entre ibuprofène et placebo : sang dans les selles, épistaxis conjonctivite, nausées, diarrhée et utilisation d'anti-acides.

Depuis 2009, plusieurs revues de la littérature ont également étudié l'efficacité et la sécurité de l'ibuprofène et du paracétamol chez l'enfant et l'adulte.

- Une revue de littérature a été publiée en 2014 (113) sur l'efficacité comparée de l'ibuprofène et du paracétamol dans des situations de douleur aiguë et chronique, principalement chez l'adulte. Les revues systématiques et les méta-analyses ont été retenues par les auteurs pour ce travail, si elles permettaient d'évaluer une diminution d'au moins 50 % de la douleur. Les situations cliniques incluses étaient la douleur postopératoire, les dysménorrhées, les céphalées de tension, la migraine, la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrose et les ostéoarthrites, les douleurs dorsales, la douleur du cancer et la douleur pédiatrique (toutefois aucun article pédiatrique n'a été retenu). Seize revues systématiques et quatre méta-analyses ont été retenues. Globalement, les résultats montraient une efficacité supérieure de l'ibuprofène sur le placebo. Compte tenu de l'insuffisance des données d'efficacité du paracétamol dans de nombreuses indications antalgiques, les auteurs questionnent la place du paracétamol comme antalgique de première intention.
- Concernant les prescriptions courtes d'AINS en pédiatrie, une revue de synthèse récente (114) exploite la littérature concernant l'utilisation des AINS en courte durée, principalement dans la prise en charge de la fièvre, mais aussi de la douleur. Les auteurs concluent que le profil de sécurité d'emploi de l'ibuprofène est superposable à celui du paracétamol en dehors des situations médicales complexes.

Par ailleurs, l'objectif d'une étude française transversale publiée en 2010 par Grimaldi-Bensouda et al. (115) était de décrire les hémorragies gastro-intestinales hautes chez l'enfant et leurs facteurs de risque. Les gastro-entérologues de 32 hôpitaux universitaires français ont été contactés, 20 ont accepté et finalement 14 ont inclus des enfants ; et deux grands hôpitaux régionaux ont été associés. Tous les enfants de deux mois à seize ans présentant une hémorragie digestive haute dans la période de l'étude devaient être inclus ; les caractéristiques cliniques et de la fibroscopie (si réalisée) étaient décrites. Les parents étaient interrogés par téléphone dans les dix jours après l'hémorragie, par deux chercheurs entraînés, sur les traitements reçus par leurs enfants dans les quatre semaines avant l'hospitalisation. Des études chez l'adulte ayant montré un odds ratio de trois pour les hémorragies digestives hautes après prise d'AINS, ce chiffre a été retenu et 187 enfants ont été jugés nécessaires pour cette étude. 185 enfants ont été inclus en 24 mois, et 177 ont eu des données complètes. 33 % étaient des enfants de deux mois à deux ans ; 80 % des enfants ont eu une fibroscopie, avec plus de lésions œsophagiennes chez les deux mois-deux ans et plus de lésions gastriques chez les plus âgés. 33 enfants avaient des facteurs de risque (tels qu'une hypertension portale, des antécédents d'hémorragie digestive haute, un problème de coagulation ou un purpura rhumatoïde) et 21 % de ces 33 enfants avaient pris un AINS dans les quatre semaines précédentes, significativement plus que les enfants sans facteurs de risque. Pour le groupe entier, durant cette période, 79 % des enfants avaient pris un traitement : pour 46,9 %, un AINS (de l'ibuprofène dans 70 % des cas, à la dose moyenne de 18 mg/kg/j), pour 31 % de l'aspirine (à la dose moyenne de 24 mg/kg/j), pour 11 %, un autre traitement. Ces médicaments étaient utilisés pour traiter de la fièvre dans 83 % des cas et une douleur dans 22 % des cas. Globalement, l'odds ratio (OR) ajusté était de 10,0 [2,0 – 51,0] dans le groupe ibuprofène, de 7,3 dans le groupe aspirine [0,9 – 59,4]. L'OR ajusté variait de façon importante selon l'âge : 14,1 [2,8-71,2] dans le groupe deux mois-sept ans et 3,4 [0,6-21,3] dans le groupe huit-seize ans. Ainsi, les hémorragies digestives hautes chez l'enfant sont fréquemment associées à l'utilisation d'AINS dans les quatre semaines précédentes ; toutefois, les auteurs concluent que compte tenu de la rareté de ces évènements, le risque absolu reste faible.

Enfin, la pharmaco-génétique des AINS explique probablement en partie la variabilité des effets indésirables. Une étude récente (116) synthétise ces données. Des mutations de certains allèles du cytochrome P450 CYP2C9 entraîneraient une majoration du risque d'hémorragies digestives, mais les données disponibles *in vivo* actuellement restent contradictoires. D'autres mutations, portant sur des enzymes de phase II (la glucuro-conjugaison) ont été analysées pour leur retentissement sur l'efficacité ou l'apparition d'effets indésirables, de même que des variations

génétiques portant sur les gènes codant pour les prostaglandines synthétases, ou pour les transporteurs rénaux, mais les liens entre ces mutations et les effets cliniques ne sont pas établis pour l'instant et aucune recommandation n'a pu être émise pour le génotypage ou phénotypage prédictifs ou des adaptations de posologie hormis pour le flurbiprofène et le célécoxibe. De nombreuses données sont encore parcellaires.

En conclusion, l'ibuprofène est l'AINS à recommander en première intention en pédiatrie pour les douleurs aiguës modérées à intenses. Prescrit aux posologies recommandées (20 à 30 mg/kg/jour) et pour une durée courte, les effets indésirables sont rares. Le profil de sécurité des AINS est comparable à celui du paracétamol.

1.7 La nalbuphine orale

La nalbuphine est réputée pour son effet plafond et donc sa bonne tolérance clinique en particulier sur le plan respiratoire. Ce médicament est utilisé dans peu de pays et la littérature est rare et ancienne.

Les circonstances actuelles avec l'alerte sur la codéine et les dangers potentiels à utiliser à domicile des morphiniques puissants amènent à interroger l'intérêt de cette molécule, en particulier si une utilisation orale s'avérait possible.

Devant le peu de littérature pédiatrique, des études réalisées chez l'adulte ont été retenues.

En 1981, un essai randomisé contrôlé en double aveugle a été réalisé chez 104 patients adultes en post-opératoire (117), qui recevaient 3 ou 9 mg de nalbuphine intra-musculaire, ou 15 ou 45 mg de nalbuphine orale en quatre groupes parallèles. En considérant l'intensité de la douleur et la durée de l'effet antalgique, la nalbuphine orale a eu un effet de 1/4 à 1/5 supérieur à celui de la nalbuphine IM, mais seulement d'1/10 pour « l'effet pic ».

En 1982, une étude expérimentale d'efficacité et de tolérance sur la fonction respiratoire de la nalbuphine et de la morphine a été réalisée chez six hommes volontaires (118). Ont été injectés 0,15 mg/kg de nalbuphine et de morphine, répétés quatre fois : avec la nalbuphine, le seuil de douleur a diminué initialement mais ne s'est pas modifié lors des injections suivantes, contrairement à un effet cumulatif observé avec la morphine. De même, un effet plafond sur le taux de CO2 a été observé avec la nalbuphine et non avec la morphine.

En 1982, 153 patients adultes en post-opératoire en orthopédie ont été inclus dans un essai randomisé et ont reçu 15 ou 45 mg de nalbuphine orale, versus 30 ou 90 mg de codéine (119). La nalbuphine a été jugée trois fois plus puissante que la codéine ; les patients étaient plus somnolents avec la nalbuphine.

En 1984, un essai randomisé contrôlé en double aveugle a été réalisé chez 129 patients en post-opératoire (120) pour juger du bénéfice de l'association paracétamol-nalbuphine par rapport à ces molécules seules et au placebo. Un effet additionnel a pu être montré ; la posologie de nalbuphine orale utilisée était de 30 mg.

En 1988, une étude a inclus 75 patients présentant des douleurs modérées à sévères après extraction dentaire sous anesthésie générale (121). Les patients ont reçu de la dihydrocodéine (30 mg) ou de la nalbuphine orale (30 ou 60 mg). Les scores de douleur ont diminué davantage dans le groupe nalbuphine à la dose de 60 mg. Dans ce groupe, seulement trois patients ont nécessité une analgésie de rattrapage, contrairement aux autres groupes où neuf patients en ont eu besoin.

En 1988, une étude de pharmacocinétique a été réalisée chez dix volontaires (122), qui ont reçu en deux occasions différentes de la nalbuphine, en une injection IV de 20 mg ou une prise orale de 60 mg. La concentration maximale (21 ng/ml) a été observée 46 minutes après l'administration par voie orale, avec une biodisponibilité de 11,8 % [6,1-20,1].

En 1989, une étude pharmacocinétique (123) effectuée chez quatorze enfants de un an et demi à cinq ans, cinq enfants de cinq à huit ans, et neuf adultes de 65 à 90 ans, a confirmé cet effet

plafond. Les enfants recevaient 0,2 mg/kg en IV et les adultes 10 mg en IV ou 30 mg *per os* à deux occasions différentes. La demi-vie a été plus courte chez les enfants (0,9 heures) que chez les adultes (1,9 heures) et les plus âgés (2,3 heures).

Récemment, en 2014, une équipe de Taïwan (124) a mis en place une étude expérimentale avec des volontaires sains et des rats pour identifier parmi différents excipients ceux qui permettaient la meilleure absorption de nalbuphine orale. Différentes doses de nalbuphine ont été administrées, avec ou sans trois combinaisons différentes d'excipients. Certains excipients permettaient une absorption de la nalbuphine orale quasiment aussi bonne que la voie intra-veineuse. Cette étude souligne l'intérêt potentiel de la nalbuphine orale, en améliorant sa biodisponibilité.

La revue de la littérature publiée par Schnabel (125) dans la *Cochrane Library* évaluait l'utilisation de la nalbuphine dans les douleurs post-opératoires de l'enfant. La qualité globale des études étant faible, l'efficacité de la nalbuphine par rapport au placebo n'a pas pu être démontrée, ni comparée à celle d'autres morphiniques faibles ou forts. Les chirurgies concernées étaient de l'ORL, des extractions dentaires, de la chirurgie abdominale ou urologique, et quelquefois des chirurgies non détaillées. Au total, dix essais randomisés contrôlés ont été retenus, pour un total de 658 patients. Cinq études comparaient la nalbuphine au placebo et ont montré un RR à 0,1 et 0,14 à une et deux heures. Une seule de ces études, de faible qualité, a montré la persistance de l'efficacité à deux heures. Deux études comparaient la nalbuphine à la morphine et n'ont pas montré de différence significative à H1 et H2. Quatre études comparaient la nalbuphine au tramadol : l'une a montré des besoins d'antalgiques de secours diminués mais de manière non significative dans le groupe nalbuphine. Enfin, une étude sur les trois qui comparaient la nalbuphine à la péthidine n'a pas montré de différence significative. Les effets indésirables les plus fréquents ont été les nausées et vomissements, sans différence significative dans l'étude qui comparait cet effet, entre les groupes placebo, nalbuphine, et morphine.

En conclusion, les études cliniques sur l'utilisation de la nalbuphine orale sont peu nombreuses, anciennes et réalisées uniquement chez l'adulte, mais cette molécule pourrait être une alternative à la codéine. Les posologies utilisées chez l'adulte varient de 15 à 60 mg par prise (le plus souvent 30 mg). La posologie à recommander par voie orale chez l'enfant reste à déterminer. Des études pédiatriques d'efficacité et de sécurité sont à mener en ce sens.

2. Version soumise aux parties prenantes

Prise en charge de la douleur chez l'enfant : alternatives à la codéïne

Septembre 2015

Préambule

Suite à la réévaluation du bénéfice/risque des médicaments contenant de la codéine, l'agence nationale de sécurité du médicament a relayé les recommandations du *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) et recommandé en avril 2013 :

- **de n'utiliser la codéine chez l'enfant de plus de 12 ans qu'après échec du paracétamol et/ou des AINS ;**
- **de ne plus utiliser ce produit chez les enfants de moins de 12 ans ;**
- **de ne plus utiliser ce produit après amygdalectomie ou adénoïdectomie ;**
- **de ne plus utiliser ce produit chez la femme qui allaite.**

Objectif

Le but de cette Fiche Mémo est de proposer des alternatives à l'utilisation de la codéine (antalgique de palier 2) dans la prise en charge de la douleur aiguë et prolongée chez l'enfant, dans les situations cliniques problématiques les plus fréquentes, et en particulier en milieu extra-hospitalier où la surveillance pose problème. Ces recommandations n'abordent pas la douleur du nouveau-né.

Contexte

- Jusqu'à l'alerte des agences sanitaires, la codéine, antalgique de palier 2, était indiquée chez l'enfant à partir de 1 an dans les **douleurs d'intensité modérées à intense** ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls. La codéine était notamment largement utilisée en pédiatrie, du fait de l'existence d'une forme adaptée aux enfants en bas âge (sirop). Les décès et évènements indésirables graves (EIG)[1] rapportés après son administration ont remis en question cette utilisation.
- La codéine est transformée en plusieurs métabolites : le principal métabolite actif est la morphine, produite par activité du cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). Du fait du polymorphisme génétique du CYP2D6 chez l'être humain, la métabolisation de la codéine produit une quantité variable de morphine, de trop faible chez les « métaboliseurs lents » à trop importante chez les « métaboliseurs rapides ou ultra-métaboliseurs ». La plupart des décès sont survenus chez des enfants ayant cette dernière particularité.
- A l'annonce de la restriction d'utilisation de la codéine chez l'enfant, un report de prescription a été observé vers d'autres molécules antalgiques de même palier (en particulier le tramadol) ou de paliers différents (cf. § 2.3 du rapport d'élaboration).
- Toutefois les limitations sont nombreuses, du fait d'un manque des formes galéniques adaptées aux âges des enfants et un manque d'études en général.
- Il est recommandé de mener des études d'efficacité et de tolérance pour entériner les stratégies de prise en charge proposées ci-après sur accord d'experts.

Rappel

- Cette Fiche Mémo cible les traitements médicamenteux mais il est rappelé que les moyens non médicamenteux peuvent contribuer à la diminution de la douleur : information, préparation de l'enfant (et de sa famille), détournement de l'attention, distraction, hypnose, analgésie loco-régionale…

Alternatives à la codéine

- Selon les situations cliniques et l'intensité de la douleur, le paracétamol, l'ibuprofène, le tramadol ou la morphine orale pourront être recommandés en première intention pour la prise en charge de la **douleur aiguë** (cf. Tableau ci-après).
- Pour la prise en charge de la **douleur chronique**, les études ne permettent pas de recommander l'utilisation d'antalgiques morphiniques de manière prolongée ; une prise en charge pluri-disciplinaire et pluri-professionnelle et des moyens psychologiques doivent être proposés.
- **Le paracétamol** en première intention est à réserver aux **douleurs faibles à modérées.**
- **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**, et en particulier l'ibuprofène, sont recommandés en première intention **dans la plupart des douleurs aiguës modérées à intenses.** Ils ont montré une efficacité supérieure à celle du paracétamol dans des situations cliniques variées, et supérieure aux antalgiques de palier 2 voire 3 dans certaines situations comme la traumatologie et certaines douleurs post-opératoires, contrairement à l'idée implicite induit par la classification OMS en palier.
- En France, la peur de l'utilisation des AINS est importante et majoritairement infondée. Seules certaines situations particulières doivent rester l'objet de précaution : les AINS sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque sévère ; en cas de varicelle, les AINS ne doivent pas être utilisés (aucun lien de causalité n'a été prouvé mais il est suspecté) ; en dehors de cette situation, la prudence est de mise en cas d'infection pulmonaire ou ORL sévère, d'infection bactérienne sévère (malgré l'absence d'études cliniques montrant un lien entre l'utilisation des AINS et des risques majorés d'infection) ; en cas de risque hémorragique, le prescripteur doit évaluer la balance bénéfice/risque. Une déshydratation doit être corrigée avant l'utilisation d'AINS.
- L'**ibuprofène** est l'AINS à recommander en première intention en pédiatrie. Le rapport de l'OMS de 2012[2] précise qu'« *aucun autre AINS n'a été suffisamment étudié en pédiatrie, en termes d'efficacité et de sécurité, pour être recommandé comme une alternative à l'ibuprofène* ». Prescrit aux **posologies recommandées (20 à 30 mg/kg/jour) par voie orale et pour une durée courte (48 à 72 heures)**, les effets indésirables sont rares. D'après des études de cohortes portant sur plusieurs milliers d'enfants, le profil de sécurité des AINS est comparable à celui du paracétamol. Le rapport de l'Oms précise : « *bien que l'ibuprofène ait montré une efficacité supérieure à celle du paracétamol dans la douleur aiguë, cette donnée ne peut être retenue que comme de faible grade du fait de l'absence d'études de sécurité à long terme en cas d'utilisation prolongée ou récurrente.*»
- Utilisé en post-opératoire, le **kétoprofène** est efficace dans de nombreux types de chirurgie et peut probablement être utilisé hors-AMM dès l'âge de 1 an[3].
- **En cas d'insuffisance d'efficacité du paracétamol seul ou de l'ibuprofène seul, leur association est recommandée.**
- **Le tramadol,** antalgique de palier 2, il peut être recommandé en alternative à la codéine chez l'enfant de plus de 3 ans, dans certaines situations cliniques de prise en charge d'une **douleur sévère d'emblée, voire en cas d'échec du paracétamol et de l'ibuprofène**. Cependant, son métabolisme suit en partie la même voie que la codéine par le cytochrome P450 2D6, et des évènements indésirables sévères peuvent survenir (§ 3.2.1 du rapport d'élaboration).
- **La morphine orale** est recommandée dans la prise en charge des **douleurs sévères ou en cas d'échec d'antalgiques moins puissants**. Elle est la molécule de choix pour ce type de douleurs. Des formes galéniques adaptées à l'enfant doivent être mises sur le marché, en particulier pour les enfants les plus petits et les traitements de courte durée, les flacons actuels avec compte-gouttes contenant de grandes quantités de morphine. Les enfants doivent être surveillés par un soignant une heure, en particulier après la première administration. De faibles doses doivent être proposées initialement **(0,1 mg/kg/prise) chez les enfants de moins de un an.** Ces posologies faibles pourront aussi être utilisées devant des douleurs modérées en oncologie.
- Aucune molécule « idéale » ne se démarque et le prescripteur doit au cas par cas s'adapter à la situation clinique avec une attention particulière à la situation à risque que représente l'amygdalectomie avec SAOS.

Des alternatives à étudier

Deux molécules pourraient être proposées dans des situations où les autres molécules seraient un échec, contre-indiquées ou entraîneraient des EIG. Toutefois, leur utilisation en pédiatrie nécessite des études :

- **La nalbuphine** (AMM en France à partir de 18 mois mais d'un usage courant dès la période néonatale), sortie de la réserve hospitalière, est très utilisée en France en voie intra-veineuse et plus rarement en intra-rectale (usage français hors AMM) ; la voie orale (ayant fait l'objet de quelques études anciennes chez l'adulte) pourrait être également utilisée dans des situations à préciser. Elle pourrait présenter une bonne tolérance respiratoire du fait de son effet plafond.
- **L'oxycodone** est citée dans la littérature en alternative à la codéine dans certaines situations cliniques : elle a fait l'objet d'études pédiatriques mais n'a pas d'AMM pédiatrique en France.
- **L'étude génotypique du cytochrome** pourrait être envisagée pour les patients à risque ou dans certaines situations cliniques de douleurs récurrentes (cas des crises vaso-occlusives dans la drépanocytose) mais il n'existe pas de stricte concordance entre le génotype et le phénotype, ce qui ne permettra pas éviter tous les EIG.

Prise en charge recommandée de la douleur aiguë chez l'enfant en alternative à la codéine dans différentes situations cliniques (accord d'experts)

			Douleur modérée	Douleur sévère [a]
Douleur post-opératoire	Amygdalectomie	sans SAOS	Paracétamol associé à : AINS ou corticoïde	Paracétamol associé à : AINS ou corticoïde + tramadol ou morphine orale
		pour SAOS	Paracétamol associé à : AINS ou corticoïde	Réévaluer +/- hospitalisation pour analgésie morphinique en surveillance continue
	Hernie inguinale [b]		Paracétamol	Consulter car douleur sévère inhabituelle
	Orchidopexie		Ibuprofène associé au paracétamol systématique pendant 48h, puis à la demande	Consulter car douleur sévère inhabituelle
	Chirurgie du prépuce [c]		Ibuprofène associé au paracétamol	Réévaluer et tramadol ou morphine orale
	Chirurgie orale et mise en place de dispositif orthodontique		Ibuprofène	Ibuprofène associé au paracétamol
Douleur aux urgences	Traumatologie (fractures, entorses)		Ibuprofène et/ou paracétamol	Ibuprofène + tramadol ou morphine orale
	Douleurs suspectes d'un abdomen chirurgical		NC	Morphine IV
	Brûlures non étendues et sans signes de gravité [d]		Ibuprofène associé au paracétamol	Tramadol ou morphine orale
Infections ORL	Otite externe aiguë		Traitement local (antibiotiques + anesthésique) [e]	Traitement local (antibiotiques + anesthésique) associé à de l'ibuprofène et du paracétamol
	Otite moyenne aiguë		Association ibuprofène + paracétamol	Réévaluer et tramadol ou morphine orale [f]
	Pharyngite		Paracétamol et/ou ibuprofène en prescription courte [g]	Réévaluer et tramadol ou morphine orale [h]
Stomatites	Mucite en oncologie		Tramadol ou morphine orale	Analgésie multi-modale en hospitalisation
	Gingivostomatite		Ibuprofène associé au paracétamol	Morphine orale ou tramadol

(a) : en cas d'échec la situation doit être réévaluée (avis spécialisé, analgésie multimodale, hospitalisation…) ; (b) : importance de l'anesthésie locorégionale ; (c) : hors nouveau-né ; (d) : en dehors des soins ; (e) : en l'absence de perforation tympanique ; (f) : discuter de l'indication de paracentèse; (g) : pendant 48 à 72 heures ; (h) : la nalbuphine par voie rectale est une alternative à étudier en cas d'odynophagie.
SAOS : syndrome obstructif des apnées du sommeil ; NC : non concerné ;

Prise en charge recommandée de la douleur prolongée et/ou chronique chez l'enfant en alternative à la codéine dans différentes situations cliniques (accord d'experts)

	Douleur modérée	Douleur sévère [a]	Douleur en cas d'échec
Cancer	Morphine orale		Analgésie multi-modale
Douleur chronique non cancéreuse	Pas d'indication des morphiniques		Eventuellement, prescription de morphinique de courte durée, surveillance de l'efficacité, consultation spécialisée à prévoir
Crises vaso-occlusives et douleurs aiguës récurrentes	Ibuprofène et/ou paracétamol	Morphine ou tramadol [b]	Morphine, analgésie multi-modale
Migraines, céphalées de tension et céphalées chroniques	Aucune indication de morphinique		

(a) : dans ces situations, la prise en charge doit être pluri-professionnelle ; (b) chez l'enfant et l'adolescent le manque d'études ne permet pas de recommander la prescription de morphiniques dans les douleurs chroniques non cancéreuses, en particulier en l'absence de pathologie somatique sous-jacente. Toutefois, toute prescription d'un morphinique doit être bien pesée : l'enfant doit être adressé en « structure douleur » pour une prise en charge pluri-professionnelle.

Education des prescripteurs, des pharmaciens et des familles

- **Elle est primordiale afin de garantir des conditions optimales de prise en charge de la douleur** (sous-dosage fréquent des antalgiques en termes de posologies et de nombre de prises prescrites, faible nombre d'administrations par les familles malgré la douleur).
- Il est recommandé d'éviter l'automédication.
- Des documents d'information (sur les antalgiques, leur posologie, les précautions d'emploi) doivent être mis à disposition à l'attention des prescripteurs, des pharmaciens et des familles.

Données pharmacologiques concernant les molécules alternatives à la codéine

		Posologie	Voie	Galénique	AMM
Palier 1	**Paracétamol**	60 mg/kg/jour, en 4 prises (maximum 80 mg/kg/jour)	Orale ou IV Voie intra-rectale non recommandée du fait de sa mauvaise absorption	Comprimés, comprimés oro-dispersibles, gélules, sirop, ampoules IV, suppositoires	Dès la naissance
Palier 1	**Ibuprofène**	20 à 30 mg/kg/jour, en 3 à 4 prises (maximum 400 mg/prise)	Orale	Comprimés, comprimés oro-dispersibles, sirop	3 mois
Palier 1	*Kétoprofène*	1,5 à 2 mg/kg/jour en 3 à 4 prises	Orale IV	Comprimés, sirop, ampoules IV	Pas d'AMM en France pour la douleur AMM en sirop pour la fièvre
Palier 1	*Diclofenac*	2 à 3 mg/kg/jour en 2 à 3 prises	Orale Intra-rectale	Comprimés, suppositoires	AMM en rhumatologie 4 ans suppositoires, 6 ans comprimés
Palier 2	**Tramadol**	3 à 8 mg/kg/jour en 3 à 4 prises (maximum 100 mg/prise)	Orale	Comprimés, gouttes	3 ans gouttes 12 ans comprimés à libération 15 ans comprimés à libération
Palier 3	**Nalbuphine**	0,2-0,3mg/kg toutes les 4 à 6 heures (maximum 20 mg/injection)	IV	Ampoules IV	18 mois
Palier 3	**Morphine** (h)	Posologie initiale de 0,2 mg/kg/**prise**, 6 fois par jour et de 0,1 mg/kg/**prise** pour les moins de 1 an Dose de charge de 0,5 mg/kg en cas de douleur très intense	Orale (voie IV non détaillée ici)	Orale, comprimés et gélules à libération immédiate, gouttes, et pipettes mono-doses seuls détaillés ici (formes à libération prolongée non décrites ici)	6 mois pour la forme orale

(h) : doses initiales chez un enfant naïf de morphine, l'adaptation des posologies se fait ensuite selon la douleur, sans dose maximale, avec des augmentations de 50% / 24h (et jusqu'à 100% / 24h pour des prescripteurs expérimentés) ;
ND : non déterminé ; IV : intra-veineuse.

Données galéniques à noter

- **Le tramadol et la morphine :** des formes à libération dite immédiate (délai d'action 30 à 60 minutes, durée d'action 4 à 6 heures) sont disponibles en France en pédiatrie.
- **Le tramadol est disponible :**
  - En flacon gouttes CONTRAMAL®, TOPALGIC® (AMM à partir de 3 ans) ; 1 goutte = 2,5 mg (flacon de 10 ml, contenant 1g de tramadol, soit 400 gouttes).
  - En comprimés CONTRAMAL®, TOPALGIC® (AMM à partir de 12 ans).
- **La morphine est disponible :**
  - En flacon avec compte-gouttes ORAMORPH® (AMM à partir de 6 mois) ; 1 goutte = 1,25 mg (flacon de 20 ml contenant 400 mg de morphine soit 320 gouttes).
  - En dosettes ORAMORPH® 10 mg/ 5ml (Attention : des dosettes de différentes concentrations existent, seules celles-ci sont à utiliser en pédiatrie).
  - En gélules ouvrables ACTISKENAN® 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg.
  - En comprimés sécables SEVREDO® 5 mg, 10 mg.

Quelques exemples de prescription

	Molécule / Posologie	Prescription
Brûlure résistante aux paliers 1 Enfant de 20 kg	Tramadol 1 à 2 mg/kg/prise/8h Ou Morphine orale 0,2 mg/kg/prise/6h	Tramadol 8 à 16 gouttes/prise/8h Ou Morphine orale 4 mg/prise : ORAMORPH® 3 gouttes
Brûlure résistante aux paliers 1 Enfant de 35 kg	Tramadol 1 à 2 mg/kg/prise/8h Ou Morphine orale 0,2 mg/kg/prise/6h (maximum 20 mg)	Tramadol 14 à 28 gouttes/prise/8h Ou Morphine orale 7 mg/prise : ORAMORPH® 6 gouttes ou ACTISKENAN® gélule 5 mg
Brûlure résistante aux paliers 1 Adolescent de 50 kg	Tramadol 1 à 2 mg/kg/prise/8h Ou Morphine orale 0,2 mg/kg/prise/6h (maximum 20 mg)	Tramadol comprimé de 50 mg : 1 comprimé 2 à 3 fois par jour Ou Morphine orale 10 mg/prise : ORAMORPH® 8 gouttes ou ACTISKENAN® gélule 10 mg
Fracture très douloureuse Enfant de 30 kg	Ibuprofène 20 à 30 mg/kg/jour, en 3 à 4 prises Et Tramadol 1 à 2 mg/kg/prise/8h Ou Morphine dose de charge 0,5 mg/kg	Ibuprofène comprimé de 200 mg : 1 comprimé 3 à 4 fois par jour Et Tramadol 12 à 24 gouttes/prise/8h Ou Morphine orale 15 mg : ORAMORPH® 10 gouttes ou ACTISKENAN® 1 gélule à 10 mg + 1 gélule à 5 mg
Gingivostomatite sévère Enfant de 12 kg	Tramadol 1 à 2 mg/kg/prise/8h Ou Morphine orale 0,2 mg/kg	Tramadol 5 à 10 gouttes/prise/8h Ou Morphine orale 2,4 mg : ORAMORPH® 2 gouttes

1. De 1969 à mai 2012 : 10 décès chez des enfants de 21 mois à 9 ans et 3 cas de détresse respiratoire menaçant le pronostic vital, dont 8 avaient subi une amygdalectomie.
2. Organisation mondiale de la santé. WHO Guidelines on the Pharmacological Treatment of Persisting Pain in Children with Medical Illnesses. Geneva: WHO; 2012.
3. http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241548120_Guidelines.pdf
4. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Prise en charge de la douleur aiguë et chronique chez l'enfant Saint-Denis: AFSSAPS; 2009.

3. Avis des parties prenantes

COMMENTAIRES SUR LA FORME DU DOCUMENT SOUMIS POUR AVIS		
Parties prenantes	**Éléments positifs**	**Éléments négatifs**
Société Française de pharmacie clinique	Présentation claire et complète.	
Sofmer 1	Fiche très intéressante reprenant tous les points importants dans le contexte de l'arrêt de l'utilisation de la codeine chez l'enfant. Les tableaux sont très pertinents.	Fiche peut être un peu longue.
Sofmer 2	Les tableaux avec les exemples pratiques et les posologies des différents traitements, qui permet rapidement	Je trouve globalement pour une fiche memo le format trop chargé, il y a trop de texte, hormis pour la partie tableau ; on a du mal à aller directement à l'essentiel, ce qui est bien le but d'une fiche memo, mais un format recto verso A4 aurait certainement été plus lisible et utilisable en pratique.
L'ADARPEF	Simple, clair et concis.	Ecrire la légende des astérisques en plus gros.
SFMU	Bonne présentation, claire et concise. Agréable à lire.	Voir plus bas le commentaire du paragraphe : **« Alternatives à la codéine ».**
SFAR	Parfait.	
SFETD 1	Bien écrit. Très clair et synthétique.	OK avec des fautes : « Oms » non écrit OMS. Il manque des verbes. L'information relative aux délais des antalgiques manque et c'est un élément important dans la décision du TT choisi. LI et LP manquent pour le Tramadol.
SFETD 2	Bien, précis, concis et suffisamment ouvert pour le prescripteur.	
SFETD 3	Document clair et concis.	Ajouter dans la partie Tramadol qu'il s'agit du LI en aigue. La prise maximale de 100 mg/dose en initiation de traitement doit être évitée à mon sens, car souvent mal tolérée.
SFETD 4 – SFCE	Document clair pas trop long et	

	bien ecrit.	
CMG	Reprise des infos indication CI.	Peut-être y a-t-il d'autres informations parasites ?
COMMENTAIRES « PREAMBULE ET OBJECTIF »		
Sofmer 1	Le commentaire est bien résumé, les objectifs et le préambule sont clairs et expliquent bien la problématique. *NB* : - ligne 3 : séparer les mots « Riskassessmentcommitee » de « PRAC ». - ligne 12 : séparer les mots « extra-hospitalier » de « où ».	
Sofmer 2	Un très bon préambule qui permet de refixer les restrictions d'indications actuelles de la codéine et, de ce fait, la nécessité de repréciser les alternatives possibles. Pourquoi ne pas « pooler » contexte et préambule, cela permettrait de comprendre plus rapidement le pourquoi des restrictions de prescription.	
L'ADARPEF	L1 : « **rapport** bénéfice/risque ».	
SFMU	Pas de commentaire en dehors du fait que la raison profonde de cette réévaluation du bénéfice/risque des médicaments contenant de la codéine n'apparaît que dans la partie : « Contexte », soit à mon avis un peu tard.	
SFAR	Clair.	
CMG	Objectif : trop évasif. « Le but de cette Fiche Mémo est de proposer des alternatives à l'utilisation de la codéine (antalgique de palier 2) dans la prise en charge de la douleur aiguë et prolongée chez l'enfant », cela suffirait à mon sens.	
COMMENTAIRES « CONTEXTE »		
Société française de pharmacie clinique	Concernant les formes galéniques pour les antalgiques alternatifs, ne pas mettre « manque de formes galéniques adaptées », car il existe une forme buvable pour chacun : - suspension buvable de paracétamol : présentation adaptée dès 3kg ; - solution buvable de tramadol : hors AMM mais présentation adaptée à l'utilisation même chez enfant de petit poids (pour un enfant de 5kg, à la posologie minimale, il faut donner 2 gouttes par prise) ; - suspension buvable d'ibuprofène adaptée à l'administration en pédiatrie ; - solution buvable de morphine sulfate : adaptée dans la plupart des cas même si pour un poids inférieur à 12kg à la posologie minimale de 0.08mg/kg/prise, il faut administrer moins d'une goutte. **« Antalgiques périphériques » : le paracétamol a probablement un effet central. Il vaut mieux, à mon sens, préférer le terme d'Analgésique Non Morphinique (ANM).** **L'analgésie loco-régionale est rangée dans la rubrique des techniques non médicamenteuses ; il faudra revoir ce passage, par exemple :** cette Fiche Mémo cible les traitements médicamenteux par voie générale mais il est rappelé que l'analgésie locorégionale et les moyens non médicamenteux peuvent contribuer à la diminution de la douleur : information, préparation de l'enfant (et de sa famille), détournement de l'attention, distraction, hypnose...	

Sofmer 1	Intéressant mais cela fait un peu redondant avec la partie précédente « préambule et objectif » et le dernier paragraphe sur le rappel fait aussi redondance avec la partie « éducation des prescripteurs et des familles… ». *NB :* - ligne 8 : séparer « main » de « la métabolisation » ; - ligne 12 : séparer « antalgiques » de « de même palier » ; - ligne 14 : séparer « manque » de « de » formes et retirer le « s » à « de ».
L'ADARPEF	§1, L2 : « douleur d'intensité modér**ée** à intense ». §1, L3 : la notion d'analgésiques centraux et périphériques est obsolète et le paracétamol est désormais considéré comme un analgésique central : il est préférable de parler d' « **analgésiques de palier I** ». §2, L4 : important**e**. §2, L2 : « et un manque d'études en général **sur ces molécules** ». §4, L1 : « manque **de** formes galéniques ». §5, L1 : « Il est **donc** recommandé ».
SFMU	Il aurait été souhaitable de rappeler, **dans le deuxième paragraphe,** en quelques mots les raisons précises de l'abandon de la codéine et des décès survenus, par exemple dans la dernière phrase, en ajoutant ce qui est en vert : « **La plupart des décès** *liés à une dépression respiratoire* **sont survenus chez des enfants ayant cette dernière particularité ».**
SFAR	Peut-être mettre dans le rappel « mais il est rappelé que l'anesthésie loco-régionale et les moyens non médicamenteux peuvent contribuer à la diminution de la douleur : information, préparation de l'enfant (et de sa famille), détournement de l'attention, distraction, hypnose, ~~analgésie loco-régionale~~.
SFETD 1	Bien écrit, clair.
SFETD 4 – SFCE	Je preciserais pour ne pas être trop alarmiste : « Les décès et événements indésirables graves (EIG)**1** rapportés après son administration *dans un contexte post agmydalectomie* ont remis en question cette utilisation ».
COMMENTAIRES « Paragraphe : Alternatives à la codéine »	
Société française de pharmacie clinique	Dans le paragraphe tramadol : « le tramadol, antalgique de palier 2, *il* peut être ». Remplacer par « le tramadol, antalgique de palier 2, peut être ». « Selon les situations cliniques et l'intensité de la douleur, le paracétamol, l'ibuprofène, le tramadol ou la morphine orale pourront être recommandés en première ou en deuxième intention pour la prise en charge de la douleur aiguë (cf. Tableaux ci-après). » **A mettre en gras : « ... contrairement à l'idée implicite induit par la classification OMS en palier ».** « La prudence est de mise en cas d'infection pulmonaire ou ORL sévère, d'infection bactérienne sévère » : pas suffisamment clair ; recommandé ou non.

Sofmer 1	Cette partie est très intéressante et rappelle bien les particularités des traitements. Il pourrait être intéressant de compléter la partie sur les AINS au niveau de la sécurité de l'emploi des AINS (en particulier, les effets gastrointestinaux qui sont souvent une des causes de la non-utilisation de ce traitement). *NB :* - ligne 9 : séparer « la plupart des » de « douleurs aigues » ; - ligne 54 : séparer « l'oxycodone » de « est » ; - ligne 56 : séparer « envisagée » de « pour les ».
Sofmer 2	Sur le fond, tout est dit, la partie sur l'intérêt des AINS me semble très intéressante à developper surtout dans le domaine qui nous concerne, la MPR, car les douleurs musculosquelettiques sont souvent plus sensibles aux AINS qu'au paracétamol et les pédiatres trop réticents à en prescrire.
L'ADARPEF	§2 : pour plus de clarté, couper la phrase : « morphiniques de manière **prolongée. Une** prise en charge… ». § 3 et 4 : il serait utile de définir ici définir ce que veulent dire « douleurs faibles à modérées » **et** « douleurs aigues modérées à intenses », par exemple, en faisant référence à une valeur d''échelle visuelle analogue sur /10. §4, L5 : « idée implicite induit**e** par la classification de l'OMS en palier**s** ». §5, L2 : « objet de précaution**s** ». §5 : nous suggérons de faire des phrases plus courtes dans ce paragraphe : « cardiaque **sévère. En cas** de varicelle (…) **suspecté). La prudence** est de mise (…) **d'infection). En cas** de risque hémorragique… ». §6, L2 : « en term**es** d'efficacité et de sécurité ». §6, L5 : « le profil de sécurité **de l'ibuprofène**… ». §6 : nous suggérons de retirer la phrase « *le rapport de l'OMS précise* (…) *prolongée ou récurrente* » car elle rend le message général plus confus. §7 : nous suggérons de modifier la phrase comme suit : « **Le kétoprofène est le seul AINS utilisable par voie IV en France, ce qui justifie son utilisation hors AMM en post-opératoire dès l'âge de 1 an** ». §8 : « Le tramadol, antalgique de palier 2 peut être recommandé » : supprimer « **il** ». §11, L2 : « que représente **l'enfant souffrant de SAOS sévère, surtout s'il est opéré d'amygdalectomie »** car le risque existe également en post-opératoire d'autres interventions. §12 (nalbuphine), L2 : « par voie intraveineuse » et « **par voie** intra-rectale ». §14 (oxycodone) : nous suggérons de couper en deux phrases « (…) certaines situations cliniques. Elle a fait l'objet d'études pédiatriques ». Dernier § : « L'étude génotypique du cytochrome **P450 2D6**… ». **Remarques générales :** **1) pourquoi ne pas citer le néfopam comme molécule alternative avec la nécessité de faire des études comme pour les autres molécules citées car il est très utilisé en pédiatrie par voies IV et orale ?** **2) ne pas mettre au même niveau de puce la nalbuphine, l'oxycodone et l'étude génotypique.**

SFMU	En bas de la page, le dernier paragraphe précédé de « ! » et qui commence par : « L'étude génotypique… » gagnerait, pour des raisons de présentation et de clarté, à être décalé vers la gauche pour s'aligner avec le premier paragraphe s'intitulant : « Deux molécules… ».
SFAR	Clair.
SFETD 1	OMS est écrit « Oms » (niveau ibuprofène). Une phrase sans verbe : niveau morphine orale : les flacons actuels avec compte-gouttes. Bien écrit et clair.
SFETD 2	Préciser : Kétoprofène par voie IV si la voie orale n'est pas utilisable ou insuffisante en puissance, si non privilégier la molécule ayant l'AMM l'Ibuprofène *per os*.
SFETD 5	La phrase : « En France, la peur de l'utilisation des AINS est importante et majoritairement infondée » est à revoir. Cela paraît un peu excessif. « En France, la peur de l'utilisation des AINS est importante et <u>parfois excessive</u> » serait plus adaptée, eu égard aux rares mais graves effets secondaires connus (Stevens-Johnson, Insuffisance rénale aiguë…). Dans le paragraphe sur le tramadol, la référence au paragraphe 3.2.1 ne correspond pas aux événements indésirables sévères du tramadol. Dans les alternatives à étudier : il me semble important de rajouter malgré tout la réduction de l'AMM du tramadol à l'âge d'un an. Ce qui apparaît d'ailleurs en page 11, paragraphe 2.3 « analyse des pratiques », du rapport d'élaboration comme souhait de la plupart des urgentistes pédiatres.
SFETD 4– SFCE	La phrase suivante est difficile à comprendre. **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**, et en particulier l'ibuprofène, sont recommandés en première intention **dans la plupart des douleurs aiguës modérées à intenses.** Ils ont montré une efficacité supérieure à celle du paracétamol dans des situations cliniques variées, et supérieure aux antalgiques de palier 2 voire 3 dans certaines situations comme la traumatologie et certaines douleurs post-opératoires, contrairement à l'idée implicite induit par la classification OMS en palier. A clarifier. Cette phrase est à reformuler : **Le tramadol est un** antalgique de palier 2, qui peut être recommandé en alternative à la codéine chez l'enfant de plus de trois ans, dans certaines situations cliniques de prise en charge d'une **douleur sévère d'emblée, voire en cas d'échec du paracétamol et de l'ibuprofène**. D'autres suggestions de modification sont notées dans le pdf.
SFETD 6	**<u>– cf. annotations de la fiche mémo surlignées ci-après :</u>** → **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**, et en particulier l'ibuprofène, sont recommandés en première intention **dans la plupart des douleurs aiguës modérées à intenses.** Ils ont montré une efficacité supérieure ou au moins équivalente à celle du paracétamol

	dans des situations cliniques variées, et supérieure aux antalgiques de palier 2 voire 3 dans certaines situations comme la traumatologie et certaines douleurs post-opératoires contrairement à l'idée implicite induit par la classification OMS en palier. ➔ En France, la peur de l'utilisation des AINS est importante et majoritairement infondée. Seules certaines situations particulières doivent rester l'objet de précaution : les AINS sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque sévère ; citer aussi gastralgies, ATCD de gastrite ou d'ulcère ? en cas de varicelle, les AINS ne doivent pas être utilisés (aucun lien de causalité n'a été prouvé mais il est suspecté) ; en dehors de cette situation, la prudence est de mise en cas d'infection pulmonaire ou ORL sévère, qu'est-ce qu'une infection ORL sévère : à préciser !! abcès, phlegmon, ethmoïdite ? d'infection bactérienne sévère (malgré l'absence d'études cliniques montrant un lien entre l'utilisation des AINS et des risques majorés d'infection) ; en cas de risque hémorragique, le prescripteur doit évaluer la balance bénéfice/risque. Une déshydratation doit être corrigée avant l'utilisation d'AINS. ➔ L'**ibuprofène** est l'AINS à recommander en première intention en pédiatrie. Le rapport de l'OMS de 2012**2** précise qu'« *aucun autre AINS n'a été suffisamment étudié en pédiatrie, en termes d'efficacité et de sécurité, pour être recommandé comme une alternative à l'ibuprofène* ». Prescrit aux **posologies recommandées (20 à 30 mg/kg/jour) par voie orale et pour une durée courte (48 à 72 heures)**, on affirme cela car ce sont les données des grandes cohortes mais cela risque de restreindre l'usage, après amygdalectomie, par exemple, dire « si possible rester en dessous de 72 heures mais certaines douleurs (amygdalectomie, brûlure) nécessitent 8 à 10 jours » ?, les effets indésirables sont rares mais à dose forte et de façon prolongée (rhumato), il n'y a pas d'argument (à ma connaissance) pour dire qu'il y a plus d'EI. D'après des études de cohortes portant sur plusieurs milliers, dizaines de milliers, d'enfants, le profil de sécurité des AINS est comparable à celui du paracétamol. Le rapport de l'OMS précise : « *bien que l'ibuprofène ait montré une efficacité supérieure à celle du paracétamol dans la douleur aiguë, cette donnée ne peut être retenue que comme de faible grade du fait de l'absence d'étude de sécurité à long terme en cas d'utilisation prolongée ou récurrente.* » ➔ Utilisé en post-opératoire, le **kétoprofène** est efficace dans de nombreux types de chirurgie et peut probablement être utilisé hors-AMM dès l'âge d'un an**3**. ➔ **En cas d'insuffisance d'efficacité du paracétamol seul ou de l'ibuprofène seul, leur association est recommandée.** ➔ **Le tramadol,** antalgique de palier 2, il peut être recommandé en alternative à la codéine chez l'enfant de plus de trois ans, dans certaines situations cliniques de prise en charge d'une **douleur sévère d'emblée, voire en cas d'échec du paracétamol et de l'ibuprofène**. Cependant, son métabolisme suit en partie la même voie que la codéine par le cytochrome P450 2D6, et des événements indésirables sévères peuvent survenir (§ 3.2.1 du rapport d'élaboration). ➔ **La morphine orale** est recommandée dans la prise en charge des **douleurs sévères ou en cas d'échec d'antalgiques moins puissants**. Elle est la molécule de choix pour ce type de douleurs. Des formes galéniques adaptées à l'enfant doivent être mises sur le marché, en particulier pour les enfants les plus petits et les traitements de courte durée, les flacons ça va bloquer la prescription si on attend... dire plutôt « il serait utile que les laboratoires fournissent des formes galéniques… » actuels avec compte-gouttes contenant de grandes quantités de morphine. Les enfants doivent être surveillés par un soignant une heure,

	en particulier pourquoi en particulier ? et les autres prises alors qu'en faisons-nous alors ? soit on dit « la première prise doit être suivie d'une surveillance 1H au SAU ou au cabinet… » et donner des consignes de surveillance aux parents : si trop somnolent, si respiration bruyante... soit on dit aussi les autres prises... après la première administration. De faibles doses doivent être proposées initialement **(0,1 mg/kg/prise) chez les enfants de moins d'un an.** je ne pense pas que ce soit possible de la morphine avant un an à domicile sans de premières prises hospitalières ? cela me ferait peur. Ces posologies faibles pourront aussi être utilisées devant des douleurs modérées en oncologie. ➔ Aucune molécule « idéale » ne se démarque et le prescripteur doit au cas par cas s'adapter à la situation clinique avec une attention particulière à la situation à risque que représente l'amygdalectomie avec SAOS ou toute situation entraînant une obstruction des VAS.
COMMENTAIRES « Tableau : Prise en charge recommandée de la <u>douleur aiguë</u> chez l'enfant en alternative à la codéine dans différentes situations cliniques »	
Sofmer 1	Ce tableau est clair et permet rapidement de voir les indications pertinentes pour les traitements. Pour les douleurs post-opératoires, il faut ajouter, pour l'orchidopexie comme pour les hernies inguinales, la nécessité d'avoir une anesthésie loco-regionale (ajouter un petit (b)). Pour les brûlures, seule la partie « brûlures non étendues » est notée, serait-il pertinent d'ajouter une case pour les douleurs étendues en mettant de suite la prise en charge Morphine IV ? Pour la partie « infections ORL », il aurait été bien de garder la partie « sinusite aiguë » pour le traitement, car la pathologie est fréquente. Il manque une partie sur les douleurs musculosquelettiques et l'indication de l'utilisation de ce traitement qui est fréquent en rééducation pédiatrique.
Sofmer 2	Les exemples sont très parlants et correspondent bien aux pathologies les plus fréquemment rencontrées en pédiatrie ; les céphalées aigues sont aussi une cause de douleur très fréquente aux urgences pédiatriques. La douleur aiguë induite par les soins manque peut-être. Nous réalisons en MPR pédiatrique des injections intramusculaires de toxine botulinique en utilisant Meopa/l'hypnoanalgesie. Certains enfants présentent des douleurs modérées à sévères lors de ces injections pour lesquelles nous prescrivions auparavant de la codéine. Depuis la restriction d'indication, nous utilisons le tramadol.
L'ADARPEF	- Etant donné ce qui est mentionné dans la rubrique contexte : mentionner ibuprofène plutôt que AINS. - Amygdalectomie : il serait utile de proposer un corticoïde et sa posologie. - Hernie inguinale : paracétamol ou AINS en première intention ? - Orchidopexie, ajouter le (b) en astérisque. - Chirurgie du prépuce, ajouter le (b) en astérisque. - Traumatologie, ajouter le (b) en astérisque ; de plus, ibuprofène plus ou moins paracétamol sauf si de l'ibuprofène plutôt que « et/ou » car l'ibuprofène seul est plus efficace que le paracétamol seul.

	- Douleurs suspectes d'un abdomen chirurgical : le NC est assez critiquable, le paracétamol ne gênant en rien l'évaluation clinique d'un abdomen potentiellement chirurgical ; de plus, plusieurs études ont montré que même l'administration d'un morphinique ne retarde pas le diagnostic d'abdomen aigu mais peut au contraire le faciliter en permettant de réaliser un examen clinique dans de meilleures conditions. - Otite externe aigue avec douleur sévère : ajouter le (e) en astérisque aussi (troisième colonne). - Mucite, Gingivostomatite, Pharyngite : la voie orale est souvent assez compliquée, voire impossible à utiliser du fait de l'odynophagie : proposer les voies rectale ou nasale ou IV ? - Mucite en oncologie : « analgésie multimodale en hospitalisation » est peu précis.
SFMU	Dans la colonne de gauche du tableau, au niveau de la partie « douleur aux urgences », il serait utile d'ajouter : « et en préhospitalier ».
SFAR	Clair.
SFETD 1	Attention aux recommandations car on ne tient pas compte du délai d'action qui n'est donné nulle part. Le tramadol *per os* met deux heures pour agir… Morphine orale, paracétamol et ibuprofène mettent 30 minutes… Il faut parler de ce délai d'action long du tramadol *per os* !!! et modifier les suggestions de TT… Deux heures pour action du tramadol pour des brûlures… chirurgie du prépuce… otite… gingivostomatite… c'est beaucoup trop long !
SFETD 2	Ibuprofène et brûlure. Les brûlures très peu étendues ne justifient pas d'un AINS. Risque infectieux et AINS. Il y a des brûlés de 5 à 10 % qui décèdent d'un choc septique même si c'est rare avec les faibles étendues. Le terme « non étendue » est vague.
SFETD 5	La morphine orale est très exagérée pour les pharyngites. Nombre de collutoires ont un effet local apaisant sans effet secondaire systémique notable et peuvent être associés au paracétamol.
SFETD 4 – SFCE	Dans le tableau au niveau douleur prolongée cancereuse : mettre plutôt « morphine ou autres paliers 3 » car PCA et Transdermiques tres utilisés même en ambulatoire.
CMG	Dans objectif : « **et en particulier en milieu extra-hospitalier où la surveillance pose problème » ; « et dans le tableau, il s'agit de situation hospitaliere voire post-operatoire ».**
SFETD 6	**Cf. annotations de la fiche mémo surlignées ci-après :** **Prise en charge recommandée de la douleur aiguë chez l'enfant en alternative à la codéine dans différentes situations cliniques (accord d'experts)** préciser les durées indicatives de traitement pour chaque, ou en général (« prises systématiques pour la durée prévisible de la douleur » ?). **Amygdalectomie :** préciser la durée du traitement ? et préciser les

	prises orales possibles à l'hôpital comme en ambulatoire ? Réévaluer et tramadol ou morphine orale anesthésie locale par gel ? **Chirurgie orale et mise en place de dispositif orthodontique :** préciser extraction de dent de sagesse ? **Douleurs suspectes d'un abdomen chirurgical :** préciser les vues dans un SAU hospitalier ? NC : pourquoi ? on ne fait rien ? pct ? Morphine IV ou nalbuphine ? selon le niveau de douleur ? **Brûlures non étendues et sans signes de gravité (d) :** préciser <10% comme demande Pascal ? Réévaluer et tramadol ou morphine orale **(f) :** dire au moins une prise lors de la consultation peut être utile si on préfère ne pas la prescrire ensuite au domicile ? Réévaluer et tramadol ou morphine orale **(h) :** idem otite.
COMMENTAIRES Tableau : « Prise en charge recommandée de la <u>douleur prolongée et/ou chronique</u> chez l'enfant en alternative à la codéine dans différentes situations cliniques »	
Sofmer 1	Il aurait été bien d'ajouter en informations sur ce tableau la définition des termes de la douleur chronique (plus de trois mois…). Il pourrait être intéressant d'ajouter les douleurs chroniques fréquentes dans les pathologies musculotendineuses que ce soit chez les enfants polyhandicapés ou les douleurs à type de dorsalgies/lombalgies où les antalgiques pallier 2 + AINS sont fréquemment utilisés. Il serait bien d'apporter des indications complémentaires pour le traitement par rapport aux céphalées chroniques.
Sofmer 2	Dans notre domaine, il manque peut-être les lombalgies chroniques.
L'ADARPEF	- Cancer : écrire plutôt **<u>Douleur chronique d'origine cancéreuse</u>** ? - Cancer : ajouter les **<u>AINS (si pas de contre-indication) et le paracétamol</u>** : ils sont efficaces et ils ne sont pas cités ; dans la troisième colonne, ajouter **<u>consultation spécialisée à prévoir</u> ;** - douleur chronique non cancéreuse : mettre un « s » à « morphinique » et ajouter le (b) en astérisque ; - peut-être faut-il faire apparaître la notion de douleur neuropathique ? et de son traitement spécifique *:* antidépresseurs tricycliques, antiépileptiques, etc. ; - Dans les crises vaso-occlusives, de la même façon peut-être faut-il mettre un astérisque pour détailler la notion d'analgésie multi-modale ? - Migraines (…) : ajouter **<u>ibuprofène si douleur modérée</u>** et, pour les autres cas, consultation spécialisée ? - Dans le (b), il faut enlever « toutefois » : « sous-jacente. Toute prescription… ».

SFAR	Clair.
SFETD 1	Idem pour le délai d'action du tramadol *per os*… Deux heures pour une crise drépanocytaire, c'est VRAIMENT LONG !!!
SFETD 5	Tout à fait d'accord.
SFETD 6	**Cf. annotations de la fiche mémo surlignées ci-après :** Morphine orale : préciser « associer en général LP et LI » ? Morphine ou tramadol **(b)** : préciser « en hospitalisation ». Morphine, analgésie multi-modale IV le plus souvent. Aucune indication de morphinique AINS recommandés pour la migraine. (a) : dans ces situations, la prise en charge doit être pluriprofessionnelle ; (b) chez l'enfant et l'adolescent le manque d'études ne permet pas de recommander la prescription de morphiniques dans les douleurs chroniques ; je mettrais cela à la colonne échec
COMMENTAIRES Paragraphe : « Education des prescripteurs, des pharmaciens et des familles »	
Sofmer 1	Très bien, on pourrait ajouter sur ce paragraphe l'intérêt des moyens non médicamenteux avec des exemples (hypnose…).
Sofmer 2	Pas forcément utile en tant que paragraphe isolé mais il est certain que l'éducation est capitale et qu'il faut pouvoir mettre cette information dans la fiche.
L'ADARPEF	- Titre : éducation des prescripteurs, des (…) **sur la douleur et ses traitements.** - Dans la phrase, « elle est primordiale… » : peut-être faut-il ajouter « fausses croyances sur le risque addictif, le risque de toxicité… ». - Supprimer « à l'attention ».
SFMU	Il aurait pu être suggéré que **dans le carnet de santé** figure une information sur le choix des antalgiques et les risques de l'utilisation des médicaments contenant de la codéine.
SFAR	Clair.
UNAF	Il est fait état de la nécessité de bien informer les familles. Nous souscrivons totalement à ce constat. Néanmoins, la fiche ne fait qu'énoncer cet objectif en faisant référence à des outils d'information. Il serait sans doute utile d'être plus précis (INPES ? HAS ? ANSM ? ou ?) afin que les lecteurs de ce mémo puissent orienter utilement les parents qui souhaiteraient bénéficier d'une information plus large sur cette question et faire disparaître les peurs liées à l'utilisation de certains produits, le risque de sous-dosage, bref tous les éléments décrits dans le rapport d'évaluation.
SFETD 1	Parler là aussi du délai d'action des médicaments proposés : c'est

	fondamental !!! pour les familles aussi. L'éducation thérapeutique est fondamentale.
SFETD 2	Très bonne idée.
SFETD 5	Il faudrait également préciser aux familles qu'en cas d'efficacité insuffisante du traitement, il ne faut pas dépasser la dose prescrite mais reconsulter un médecin.
SFETD 6	**Cf. annotations de la fiche mémo surlignées ci-après :** ➔ Des documents d'information (sur les antalgiques, leur posologie, les précautions d'emploi) doivent être mis à disposition à l'attention des prescripteurs, des pharmaciens et des familles en particulier pour la surveillance de la morphine à domicile, prévenir des signes de surdosage.
COMMENTAIRES	**Tableau : « Données pharmacologiques concernant les molécules alternatives à la codéine »**
Société française de pharmacie clinique	Pour le ketoprofène, la posologie habituellement prescrite est 1mg/kg/prise toutes les 8 heures (soit 3mg/kg/j au maximum). L'administration du tramadol peut également s'effectuer toutes les 4 heures soit 6 prises par jour. **Uniformiser la manière d'écrire les posologies**. En effet, celles de la nalbuphine sont exprimées en mg/kg/prise alors que les autres sont exprimées en mg/kg/j, ce qui peut entraîner une confusion ou ajouter en gras, comme pour la morphine, mg/kg/**prise.** Pour la morphine, mettre 0.2mg/kg/prise toutes les 4 heures au maximum, ce qui sous-entend que les prises peuvent être plus espacées si nécessaire.
Sofmer 1	Très intéressant et toujours pratique. Dans la partie palier 2 tramadol, il est noté à partir de « 3 ans mis en place des gouttes » et « 12 ans cp à libération ». Est-il nécessaire de mettre de nouveau à « 15 ans cp à libération » ?
Sofmer 2	TRES UTILE, rien à redire.
L'ADARPEF	- Paracétamol, * peut-être faut-il ajouter maximum 1g par prise dans la colonne 2 et rappeler les posologies IV recommandées à la naissance dans la colonne AMM ? * il existe une présentation en granulés (colonne galénique). - Kétoprofène, peut-être faut-il ajouter un astérisque en disant que, pour la voie orale, l'ibuprofène est préférable ? - Diclofénac, même chose, seule la voie rectale peut être intéressante en cas d'impossibilité de la voie orale, pour la voie orale, l'ibuprofène est à préférer. - Tramadol, il semble que les mots « immédiate » ou « LP » aient sauté après **libération**… - Nalbuphine : * 0,2 – 0,3 mg/kg ; * ajouter la posologie recommandée (même hors AMM) un astérisque pour la voie intrarectale. - ND = non déterminé : cette abréviation n'est pas reprise dans le tableau.
SFMU	Dans le palier 3, au niveau de la **nalbuphine,** pour ce qui concerne la

	voie d'administration : pourquoi ne pas ajouter la voie intra-rectale (même si pas d'AMM pour cette voie) car elle est très pratique et relativement « confortable » pour la prise en charge des enfants brûlés, en association avec le MEOPA, afin de commencer l'analgésie et de poser une voie d'abord pour poursuivre avec de la morphine IV ? Certes la **nalbuphine,** agoniste-anatagoniste produit, n'est pas le produit idéal mais il a sa place en médecine préhospitalière en raison de sa sécurité d'emploi sur le plan respiratoire, liée à son effet plafond.
SFAR	Clair.
SFETD 1	Il manque le LI et le LP dans le Tramadol, dans le tableau.
SFETD 2	Pourquoi revenir sur la dose de ketoprofène IV qui était sur la reco de 2009 de 1 mg / kg, 3 fois par jour. 2 mg/kg/jour insuffisant pour les douleurs sévères postopératoires ex-thoracotomies.
SFETD 5	Pour la tramadol, dans la case AMM, il manque « libération **prolongée** » et « libération **immédiate** ».
SFETD 4 – SFCE	Plafonnez la dose de charge (en bas du tableau) de 0,5 mg/kg à 20 mg comme chez l'adulte sinon on va avoir des gags.
ANSM	Colonne « posologie », les « /jour » et « /prise » pourraient tous être mis en gras (sur le modèle de la ligne « morphine ») afin de minimiser les risques d'erreurs potentiellement graves.
SFETD 6	**Cf. annotations de la fiche mémo surlignées ci-après:** **Données pharmacologiques concernant les molécules alternatives à la codéine :** je pense que c'est une bonne idée de préciser les délais d'action, au moins en général : 30 à 45 minutes pour *per os*, et délai du tramadol à vérifier. Comprimés, comprimés oro-dispersibles, gélules, sachets sirop, ampoules IV, suppositoires. 1,5 à pourquoi pas 0,5 à 1mg/kg X3 ? la posologie du sirop (pipette poids) c'est 0,5 mg/kg 2 mg/kg/jour en 3 à 4 prises. Diclofenac : pourquoi alors on n'en cite pas d'autres qui ont une AMM, naproxen surgam… et le nifluril…Il n'y a pas de raison, soit aucun autre, soit tous ? 3 à 8 mg/kg/jour : là on va fort, se limiter à 6 parait raisonnable en 3 à 4 prises (maximum 100 mg/prise). 3 ans gouttes 12 ans comprimés à libération immédiate ? et en association avec PCT ; 15 ans comprimés à libération prolongée ? IV rectale ? Posologie initiale de 0,2 mg/kg/**prise**, 6 fois par jour oui 6 fois, alors pourquoi dans les exemples ci-dessous c'est 4 fois ? est-ce une erreur ou est-ce volontaire ? de toute façon, à la maison, les parents ne donneront que 4 mais si on dit 4 ils donneront 2 !!!

	Et de 0,1 mg/kg/**prise** pour les moins d'un an ou pour douleur moyenne à intense ? (posologie de remplacement de la codéine ?). Dose de charge de 0,5 mg/kg en cas de douleur très intense 0,4 à 0,5 ? (0,5 ça fait peur !).
COMMENTAIRES Paragraphe : « Données galéniques à noter »	
Sofmer 1	Très bien. *NB* : - ligne 1 : séparer « des » de « formes galéniques ».
Sofmer 2	TRES UTILE, rien à redire. On recherche toujours ce genre d'informations indispensables pour le prescripteur.
L'ADARPEF	La durée d'action de la morphine à libération dite immédiate est de 2 à 4 heures. Il faut ajouter les cés de tramadol à libération prolongée.
SFAR	Il y a une faute de frappe SEVREDOL avec un L
SFETD 1	Il manque le tramadol LP.
SFETD 5	Pour le tramadol, il manque le dosage des comprimés : 50 mg.
SFETD 4 – SFCE	Préciser que le tramadol existe en LP et en LI. Que les formes LP peuvent être trop dosées chez l'enfant et qu'il existe une forme LP dosée à 100mg en une seule prise (MONOTRAMAL) qui peut rendre des services chez les plus de 30 kg. Noter les formes LP de morphine aussi dans le contexte « douleur prolongée cancéreuse ».
SFETD 6	**Cf. annotations de la fiche mémo ci-après :** ➔ Le tramadol est disponible : o En flacon gouttes CONTRAMAL®, TOPALGIC® N'y a-t-il pas de générique ? Si on met les noms, il faudrait en être sûr (je n'en ai pas vu dans le *Vidal*). (AMM à partir de 3 ans) ; 1 goutte = 2,5 mg (flacon de 10 ml, contenant 1g de tramadol, soit 400 gouttes). o En comprimés CONTRAMAL®, TOPALGIC® (AMM à partir de 12 ans) et beaucoup d'autres, une foultitude de génériques… et aussi en association avec pct : je ne mettrais pas les noms sauf éventuellement pour les gouttes. ➔La morphine est disponible : o En flacon avec compte-gouttes ORAMORPH® (AMM à partir de 6 mois) ; 1 goutte = 1,25 mg (flacon de 20 ml contenant 400 mg de

	morphine soit 320 gouttes). o En dosettes ORAMORPH® 10 mg/5ml (Attention : des dosettes de différentes concentrations existent, seules celles-ci sont à utiliser en pédiatrie) : préciser 1ml=2mg et que le pharmacien ne donnera que le nombre de dosettes nécessaires. o En gélules ouvrables ACTISKENAN® 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg.
COMMENTAIRES Tableau : « Quelques exemples de prescription »	
Sofmer 1	Ce tableau est moins pertinent et fait redondance avec le précédent. A noter que dans le tableau des données pharmacologiques, on parle pour le tramadol en âge pour le passage de gouttes à cp, mais dans ce tableau, on parle en données par rapport au poids et, en particulier, du maintien du tramadol en gouttes pour un enfant de 35 kg, ce qui est le poids moyen d'enfants de 12 ans.
Sofmer 2	Pas forcement utile un peu redondant avec les données pharmacologiques mais je suis pédiatre de formation initiale, j'ai donc l'habitude de manier ces traitements, peut-être plus utile pour mes collègues médecins MPR. Je préfèrerais, pour ma part, étendre un peu les exemples d'indication de traitement pour les tableaux de prise en charge de la douleur aiguë et chronique que de disposer d'exemples de prescription.
L'ADARPEF	Pour chaque posologie de tramadol : **/ 6 à 8 heures.** Pour chaque posologie de morphine *per os* : **/ 4heures.**
SFAR	Clair.
SFETD 1	Attention au délai d'action du tramadol car les propositions thérapeutiques ne sont pas comparables. Le tramadol LI met beaucoup trop de temps pour agir pour une douleur post-op aigue sans morphiniques. Je ne suis donc pas d'accord avec ces propositions.
SFETD 5	Pour la fracture très douloureuse chez un enfant de 30 kg, le calcul des gouttes d'oramoph n'est pas correct : 15 mg de morphine = 12 gouttes d'oramorph.
SFETD 6	**Cf. annotations de la fiche mémo ci-après :** **Quelques exemples de prescription** : Tramadol 14 à 28 gouttes/prise/8h ou association pct trama de type ixprim. Ibuprofène comprimé de 200 mg : 1 comprimé 3 à 4 fois par jour, pour-quoi pas 300 mg ? Morphine dose de charge 0,5 mg/kg, 0,4 fait moins peur !! Tramadol 1 à 2 mg/kg/prise/8 heures Ou, Morphine orale 0,2 mg/kg/4 heures.

Autres commentaires	
Société française de pharmacie clinique	Pour l'abdomen aigu aux urgences, ajouter une proposition de protocole de titration plutôt que des posologies fixes. Dans le texte long, sont proposées des posologies de morphine en fonction de l'âge : à insérer dans fiche synthèse. Le tramadol est proposé comme alternative alors que les voies métaboliques sont en parties les mêmes que la codéine. Voir la cohérence de la fiche avec les recommandations très récentes de la FDA sur le tramadol en pédiatrie.
L'ADARPEF	Dans les ressources internet, ajouter le CNRD, le site de l'ADARPE… A la fin, le chiffre brut des décès est un peu grossier car il y avait notamment des enfants avec des surdosages et il faut relativiser le chiffre par rapport au nombre d'administrations de codéine pendant la même période.
SFETD 1	Bien écrit, mais délais d'action des médicaments non respectés et donc les enfants risquent d'être douloureux.
SFETD 2	Bravo aux auteurs pour ce texte.
SFETD 5	Je me rends compte que la grille de relecture ne concerne, en fait, que la fiche mémo. Voici tout de même mes remarques concernant le rapport d'élaboration. **Dans le paragraphe « introduction, limites » :** pourquoi ne citer que la douleur post-opératoire ? Pour toutes les douleurs aiguës traitées à l'hôpital y compris en médecine, l'utilisation de tous les morphiniques est possible du fait de la surveillance. **Dans le paragraphe « introduction, molécules candidates »** : pourquoi parler de la nalbuphine qui comporte une prescription hospitalière exclusive et aucune forme par voie orale ? **Dans le paragraphe 3.1.2 : Amygdalectomie :** Au sujet de la référence 633 (Orliaguet, 2015) : il apparaît dans cet article qu'il s'agit d'une amygdalectomie chez un enfant porteur d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil a priori sévère qui a été pris en charge en chirurgie ambulatoire, ce qui va à l'encontre des recommandations de la SFAR. Cet enfant aurait dû être hospitalisé en post-opératoire. Il est nécessaire de préciser ce contexte. En ce qui concerne les conclusions : Pour les AINS, il serait intéressant de tenir compte de ce récent article de D'Souza JN and coll. : « Post operative nonstreroidal anti-inflammatory drugs and risks of bleeding in pediatric intra capsular tonsillectomy » International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology (79) 2015 Pour l'utilisation de la morphine orale : Quid du risque de dépression respiratoire (cf. référence 637 : Kelly. 2015) ? Quelle recommandation pour la posologie ? Quel conditionnement ? Dans les autres paragraphes, ce problème est cité et semble effectivement être un problème majeur actuellement. **Dans le paragraphe 3.1.7 : Chirurgie dentaire :** Pour l'étude 373 : le bras placebo ne semble pas très « éthique » surtout en pédiatrie !

	Dans le paragraphe 3.3.1 : L'otite externe aiguë : En conclusion, ajouter : « Le traitement local ne peut être réalisé qu'en cas de certitude de tympan normal et d'absence d'aérateur transtympanique », comme cela est précisé plus haut. **Dans le paragraphe 3.3.2 : L'otite moyenne aiguë :** En ce qui concerne la proposition de morphine orale : celle-ci est tout simplement impossible à réaliser dans les cabinets de pédiatrie ou de médecine générale qui sont les endroits où sont diagnostiquées la plupart des otites moyennes aiguës. Pour avoir moi-même travaillé en pédiatrie de ville et régulièrement effectué des formations aux médecins libéraux : aucun médecin ne prendra le risque d'effectuer une prescription de morphine orale chez un enfant de moins de trois ans et aucun médecin ne pourra assurer cette surveillance d'une heure à son cabinet. Quid des corticoïdes par voie orale ? **Dans le paragraphe 3.3.4 : La pharyngite :** La morphine est très exagérée pour une pharyngite ! D'autre part, si l'enfant ne peut rien avaler la question de la nalbuphine par voie rectale ne se pose pas : l'enfant a besoin d'être perfusé. D'autant plus que la nalbuphine ne peut être effectuée qu'en milieu hospitalier : quel est l'intérêt ? Pour les AINS : deux articles (d'équipes françaises !) dont il faut à mon avis tenir compte et donc les citer : - Sandrine Leroy et coll. « Hospitalization for severe bacterial infections in children after exposure to NSAIDs. » Clin Drug Invest. 2010. - Demestay et coll. « Possible role of anti inflammatory drugs in complications of pharyngitis. A retrospective analysis of 163 cases ». Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2014 **Dans le paragraphe 3.4.2 : La gingivostomatite** Il manque les références de la thèse de médecine : auteur, date, ville ? En cas de douleurs très intenses : proposer tout de même l'hospitalisation pour traitement antalgique intraveineux et réhydratation. **Après le paragraphe 6 :** « Sécurité d'emploi des AINS et du paracétamol chez les adultes et les enfants », il manque un paragraphe analogue sur le Tramadol. Aucune explication sur son métabolisme différent de celui de la codéine (le métabolite étant le N-Desméthyl tramadol beaucoup moins affine pour les récepteurs morphiniques que la morphine elle-même qui est le métabolite de la codéine), ses modes d'actions centraux et périphériques, l'intérêt de la forme goutte qui permet d'adapter la posologie à la tolérance et à l'intensité des douleurs, son AMM à un an dans certains pays frontaliers de la France. **A revoir IMPERATIVEMENT.**
SFETD 4 – SFCE	Je donnerais des consignes de surveillance plus strictes pour les nourrissons sous morphine et je preciserais que si prescription chez NNN nécessité de diminuer les doses systématiquement.
CMG	Fiche intéressante : beaucoup d'informations. Fiche suffisante à elle seule.

	J'adore !!
CNAMTS	Le principal commentaire porte sur la recommandation de produits hors AMM (Kétoprofène) mais aussi la nalbuphine en intrarectale, et l'oxycodone. Sur le plan pratique, il aurait été utile pour les prescripteurs de rappeler les critères de classification de la douleur chez l'enfant (légère/modérée/sévère). Page 3 : L'indication « douleur post-opératoire » est à préciser dans le mémo : les limites définies à la page 6 indiquent que la douleur post-opératoire en milieu hospitalier ne sera pas traitée dans le guide car l'utilisation des morphiniques est rendue possible avec la surveillance hospitalière, ni celle des nouveau-nés. Les éléments du tableau ne sont pas toujours en cohérence avec le guide de poche pédiasol qui est cité en « ressources internet » page 6. Par exemple, pour l'amygdalectomie, le guide précise que les douleurs post-amygdalectomies sont intenses et prolongées. Pourquoi donc faire deux paliers de douleur dans le tableau au risque de ne pas proposer une prise en charge optimale ? Autre exemple, dans l'otite moyenne aigüe, outre l'AINS et le paracétamol, quelle est la place des gouttes auriculaire locales en l'absence de perforation citée dans le guide pédiasol ?
SFETD 6	**Cf. annotations du rapport surlignées ci-après :** **2.1 Avis d'experts internationaux** **§ 4** Un éditorial anglais intitulé « Whiter codeine » pose le problème des restrictions d'utilisation (7), ça ne doit pas être la bonne référence (cf. quelques lignes plus haut). **2.2 Avis d'experts français** **§ 3** La codéine et/ou les antalgiques de palier 2 avaient été retenus en première ou deuxième intention en particulier pour les douleurs aigües ORL (otites et dysphagies, gingivo-stomatites) et la chirurgie d'hôpital de jour ambulatoire. **2.3 Analyses des pratiques américaines, européennes et françaises** **§ 4** (Contramal® +71% et Topalgic® +102%). En milieu hospitalier, il n'y a pas eu d'évolution majeure des ventes, notons une augmentation plus modérée (Contramal® +58 %). **§ 6** Ils connaissaient le communiqué de l'ANSM à 92 % mais il était plus ou moins bien appliqué : alors que 56 médecins ont déclaré prescrire de la codéine avant le communiqué 4 à plus de 6 fois/mois, formulation un peu difficile à suivre mettre « avant l'alerte » à la fin de la proposition. **3. Prise en charge de la douleur aiguë chez l'enfant : alternatives à la codéine** **§ 2**→ Le post-opératoire au retour à domicile (en particulier, l'amygdalectomie, la hernie inguinale, l'orchidopexie, la posthectomie et la chirurgie orale /mise en place de dispositif orthodontique). → Les urgences avec en particulier la traumatologie (fractures et entorses), les brûlures, les douleurs abdominales aiguës et les brûlures,

	deux fois citées. **3.1.1 La douleur post-opératoire en général** **§ 3** « The restrictions to the use of codeine and dilemnas about safe alternatives » (15), l'auteur cite comme alternatives possibles la morphine, la dihydro-codéine (est-ce différent de l'hydrocodone ?) et le tramadol, **§ 8** cf. Tableau 3 en annexe 3) mais sont issues d'une traduction des recommandations anglaises.**?** **3.1.6 Chirurgie du prépuce** **§ 5 (Accord d'experts).** L'anesthésie locale par gel peut-elle être intéressante ? **Il est recommandé de réaliser des études observationnelles dans cette situation.** **3.1.7 Chirurgie dentaire et mise en place de matériel orthodontique** **§ 1** La chirurgie dentaire (extraction de dents de sagesse) permet la réalisation d'essais randomisés car elle est très codifiée et fréquente. ► **Deux études n'ont pas mis en évidence de différence significative entre l'ibuprofène et le paracétamol (cf. Tableau 6 en annexe 3).** **§ 1 En conclusion, pour les douleurs induites après la mise en place d'un dispositif orthodontique soit en post opératoire d'une chirurgie orale,** je pense qu'il faut bien distinguer les deux, la douleur après extraction de dent de sagesse est forte, la douleur après mise en place de bagues est le plus souvent modeste. Plutôt que de classer en supériorité ou non de l'ibu, où ces études sont mélangées et cela embrouille, je classerais en situations (si la douleur est forte c'est normal que ibu soit plus efficace et si la douleur est faible c'est normal de ne pas trouver de différence) **les antalgiques de palier 1 sont suffisants dans une majorité des cas.** **3.2 Les urgences** **§ 1** Pour rappel, les principales situations cliniques de douleurs modérées à intenses aux urgences pédiatriques pour lesquelles la codéine pouvaient être prescrites sont les traumatismes (fractures et entorses), les brûlures et les douleurs abdominales et les affections ORL. **3.2.1 La traumatologie : fractures et entorses** **§7** Toutefois, la puissance de l'étude est faible du fait d'effectifs réduits (22 patients par groupe). Si vous citez Koller alors citez aussi Clark et Lemay ? **3.2.2 Les douleurs abdominales aiguës suspectes d'un abdomen chirurgical** **§4** L'auteur conclue que l'utilisation d'opioïdes dans la douleur abdominale aiguë indifférenciée (le mot « indifférenciée » surprend puisque ce sont des dl FID suspectes d'appendicite) est associée à l'absence de modification des scores de douleurs (-19,61 mm) ; je ne comprends pas : ça baisse-t-il un peu ? cf. l'article (95 % confidence interval [CI] = -1.16 to 40.37 mm) et à une augmentation du risques d'effets secondaires mineurs (prurit, nausées, vomissements et somnolence).

	3.3.1 L'otite externe aiguë (OEA) **§1** L'administration en systématique est plus efficace. L'utilisation d'opioïdes tels que le fentanyl, la morphine et l'hydromorphone peut être indiquée pour soulager la douleur provoquée liée aux soins locaux parfois nécessaires. Je me demande s'il faut laisser cela : cela surprend et on s'y perd. **3.3.3 La rhinosinusite aiguë** **§1** De la même manière, les recommandations de l'Infectious Diseases Society of America (62), de la société italienne de pédiatrie (63 643) et de la société finlandaise d'ORL (64 641) ne précisent pas de recommandations quant au traitement antalgique. Dans le groupe de la SFORL, tous ont dit que les rhinosinusites ne font pas très mal, que la DL n'était pas un problème dans les sinusites. **3.3.4 La pharyngite** **§2** Elle recommande la prescription d'un antalgique/antipyrétique tel que le paracétamol ou un AINS pour le traitement des symptômes modérés à sévères, ou le contrôle de la fièvre, associés aux pharyngites à streptocoque du groupe A, comme adjuvant à une antibiothérapie adaptée (recommandation forte, haut niveau de preuve). Dire « dans deux études… (Bertin 1996, Scachtel 1993) ». Les AINS tels que l'ibuprofène ont montré leurs bénéfices pour réduire la douleur par rapport au placebo chez l'enfant et l'adulte sans effet secondaire significatif. **§3 Chez l'enfant de moins de trois ans, en cas de douleur intense, la morphine orale pourrait être une solution mais l'odynophagie empêchant la prise orale, la nalbuphine par voie intrarectale (0,4-0,5 mg/kg)** (cela surprend : pourquoi n'en parle-t-on pas pour l'otite qui, en général, est plus douloureuse ?) **semble être une alternative à étudier pour éviter la mise en place d'une voie veineuse périphérique, geste invasif.** **3.4.2 La gingivostomatite** **§2** Avec de la morphine orale après une éducation aux familles sur les posologies et modalités d'administration et les anesthésiques locaux : il existe une étude montrant l'efficacité et une autre ne montrant pas de gain sur l'intake en boissons (douleur non évaluée), pourquoi n'en parlez-vous pas ? **4.1 Définition** **§6** Les douleurs aiguës récurrentes comme les crises vaso-occlusives de la drépanocytose. et la migraine pour dire que c'est exclu du champ car codéine non recommandée ? **§7** Les douleurs neuropathiques de l'enfant ont fait l'objet de recommandations de bonne pratique en 2011 (73) (c'est sympa de me citer mais, en fait, c'est issu de l'AFSSAPS). **4.3 La douleur du cancer** **§10 En conclusion : à l'heure actuelle, la codéine n'a pas** (en 2013, n'avait pas) **d'indication dans les douleurs chroniques cancéreuses chez l'enfant.** **4.4.3 La drépanocytose** **§9 Dans cette population où les crises sont « attendues », l'étude génotypique de l'activité du CYP2D6 pourrait être envisagée mais il n'existe pas de stricte concordance entre le génotype et le phénotype, ce qui ne permettra pas éviter tous les évènements indésirables graves** (vous avez oublié de parler du tramadol possible à

	domicile). **5. Éducation des familles et des soignants** **§6** L'éducation des soignants et des familles est primordiale, de nombreuses études ayant montré un sous-dosage fréquent des antalgiques par ces protagonistes (par tous ces intervenants). **§7** Une publication très récente (pourquoi « très » récente, cela surprend car la précédente est de 2013 et dans ce cas on s'attend à 2014 ou 15 !!) (106) montre que (…). **6. Sécurité d'emploi des AINS** **§5 Néphrotoxicité :** l'atteinte rénale aiguë des AINS est attribuée (une glomérulopathie liée à) à la réduction de la perfusion rénale liée à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines ou à une néphrite interstitielle immuno-allergique. Des atteintes rénales sont décrites après administration de doses thérapeutiques (11-32 mg/kg/j) (…) aucun des 83 915 (il s'agit du chiffre total, ceux qui ont reçu l'ibu c'est 2/3) enfants ayant reçu de l'ibuprofène n'a été hospitalisé pour une insuffisance rénale symptomatique (donc sévère). Une analyse secondaire de cette étude portant sur 288 enfants n'a pas montré de différence significative des concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine entre les groupes. **§6 Effets gastro-intestinaux** : dans une grande enquête randomisée incluant plus de 27 000 enfants fébriles, le pourcentage d'hospitalisation pour saignement gastrique est identique (17 pour 100 000) (laquelle ? je pense que c'est Lesko chez les moins de 2 ans qui est en fait une « sous-cohorte » de sa grande étude sur 84000 car les 4 hgies dig étaient survenues je crois chez les moins de 2 ans mais attention je crois que c'était dans le groupe ibu mais la différence n'est pas significative) administration de paracétamol ou d'ibuprofène (5 ou 10 mg/kg) en dose unique. Le risque d'ulcération de la muqueuse gastrique est probablement modéré si le traitement est limité dans le temps. Dans un essai en double insu comparant chez 84 182 enfants fébriles, le paracétamol (12 mg/kg) à 5 ou 10 mg/kg d'ibuprofène et surveillant les causes d'hospitalisation dans les 4 semaines suivant le traitement, 4 hémorragies digestives sont observées dans les groupes ibuprofène (2 avec 5 et 2 avec 10 mg/kg d'ibuprofène) (attention, ce sont les mêmes), soit un risque d'hémorragie digestive de 7,2/100 000 (IC 95 % : 2 à 18/100 000). En revanche, dans une étude randomisée en double insu comparant l'ibuprofène au paracétamol chez 41 810 (quelle cohorte ? Ashraf ?) enfants fébriles ou douloureux, il n'y a eu aucune hémorragie digestive au cours des 15 jours suivants. Le risque de manifestations digestives augmente avec les traitements de plus longue durée par des doses un peu plus élevées comme dans l'arthrite juvénile idiopathique. **§7 Pneumopathies bactériennes** : l'administration d'ibuprofène majorerait le risque d'évolution références Byighton Elemraid François vers une pleuropneumopathie. Il faut faire un paragraphe sur l'effet de l'ibu sur l'immunité anti infectieuse et les peurs actuelles amenant aux publications d'infections sévères ayant reçu de l'ibu (Leroy). **§8** A ce jour, ces études sont les seules à avoir inclus un nombre suffisant de patients (respectivement 41 810 et 27 065 non 84000 enfants) pour pouvoir mettre en évidence des effets indésirables graves. **§10** Dans l'étude de Lesko (109), 27 065 enfants fébriles de moins de 2

	ans (1 à 23 mois, âge médian 13 mois) recevaient en aveugle soit de l'ibuprofène (5 mg/kg ou 10 mg/kg) (en fait, c'est une partie de la grande cohorte ; à vérifier mais j'en suis quasi sûre) (…) Au total, cette étude n'a pas mis en évidence de différence statistique en termes d'effets indésirables en général, ou de risque hémorragique en particulier, entre le paracétamol et l'ibuprofène (préciser « avant 2 ans » ; il faudrait décrire la cohorte principale de 84000). **§18** Par ailleurs, il faut raccourcir un peu et mettre dans le paragraphe des effets GI ! L'objectif d'une étude française transversale publiée en 2010 par Grimaldi-Bensouda et al. (115) était de décrire les hémorragies gastro-intestinales hautes chez l'enfant et leurs facteurs de risque. Les gastro-entérologues de 32 hôpitaux universitaires... **§20 En conclusion, l'ibuprofène est l'AINS à recommander en première intention en pédiatrie. Prescrit aux posologies recommandées** modérées **(20 à 30 mg/kg/jour).** **7. La nalbuphine orale** **Dernier § La posologie à recommander par voie orale chez l'enfant reste à déterminer. Des études pédiatriques d'efficacité et de sécurité sont à mener déterminer. Des études pédiatriques d'efficacité et de sécurité sont à mener en ce sens.** Bof plus personne ne veut d'agoniste-antagoniste !? Il faudrait dire quelques mots de l'acupan. **Tableau 6. Études cliniques évaluant la prise en charge de la douleur post-opératoire après traitement dentaire** (ou plutôt stomato ?) 41 enfants opérés de fente palatine (ce n'est pas dentaire). **Tableau 7. Essais contrôlés randomisés évaluant la prise en charge de la douleur en cas de traumatisme** (Il en manque, Neri Poonai).

4. Validation

4.1 Avis de la commission

4.1.1 Premier passage

La commission des stratégies de prise en charge a examiné le projet de fiche mémo et son rapport d'élaboration, en séance le 17 novembre 2015 (Avis CSPC 2015-11 n° 1 : Fiche mémo « Prise en charge de la douleur chez l'enfant : alternatives à la codéine »).
La commission s'interroge sur les restrictions d'utilisation de plus en plus fréquentes des médicaments, notamment les antalgiques, en lien avec le principe de précaution. La prise en charge de la douleur est considérée comme un enjeu pouvant nécessiter une certaine prise de risque.
La commission souligne qu'il est difficile de faire un document sur la prise en charge de la douleur chez l'enfant mentionnant uniquement que les traitements pharmacologiques, sans aucune prise en compte des autres axes : alimentaire, psychologique, etc.
L'utilisation du tramadol, souvent proposé en alternative à la codéine, soulève des interrogations sur ce choix, notamment en termes de tolérance (médicament mal supporté, utilisant le même cytochrome que la codéine), avec l'éventualité de nombreuses déclarations de pharmacovigilance, pouvant conduire au même retrait que la codéine.
Certains membres de la commission souhaitent que des éléments complémentaires soient apportés à cette fiche mémo :

- définir les modalités de prescription des traitements médicamenteux proposés (avec prise en compte des doses, des formes galéniques, etc.) ;
- rappeler les éléments de la douleur chez l'enfant ;
- proposer une disponibilité à la famille dans le cadre d'un accompagnement de la douleur.

La commission demande que les propositions de prise en charge (douleurs aiguës et chroniques) soient revues afin de vérifier leur cohérence, et de le présenter comme des propositions et non des recommandations. L'utilisation des AINS a fait l'objet d'échanges, notamment sur leur prescription en cas d'infections bactériennes. Il a été rappelé que cette question a fait l'objet d'un chapitre dans le rapport d'élaboration.

4.1.2 Deuxième passage

La commission des stratégies de prise en charge a examiné le projet de fiche mémo et son rapport d'élaboration, en séance le 15 décembre 2015 (Avis CSPC 2015-12 n° 1 : Fiche mémo : « Prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant : alternatives à la codéine »).
Les modifications demandées par la commission lors de la séance précédente ont été apportées. Le titre a ainsi été modifié, rendant plus explicite la thématique limitée de cette fiche mémo, centrée sur les alternatives médicamenteuses à la codéine.

La commission donne un avis favorable pour la transmission de cette fiche mémo au collège de la HAS à la condition que les modifications suivantes soient intégrées :

- ajouter que les thérapies non médicamenteuses ne sont pas abordées dans cette fiche mémo ;
- ajouter que le médecin traitant doit assurer le suivi de la prise en charge de la douleur ;
- mettre en gras le rappel fait sur les moyens non médicamenteux ;
- préciser qu'une déshydratation doit être prévenue ou corrigée avant l'utilisation d'AINS ;
- simplifier le paragraphe sur les contre-indications aux AINS, les affections mentionnées concernant plus spécifiquement l'adulte ;
- mettre, pour l'amygdalectomie, l'association paracétamol-corticoïde sous forme d'astérisque en précisant qu'elle peut être également proposée mais reste à être évaluée ;
- améliorer la présentation dans le tableau proposant quelques exemples de prescription.

4.2 Adoption par le Collège de la HAS

La fiche mémo et le rapport d'élaboration ont été adoptés par le Collège de la HAS en sa séance du 13 janvier 2016.

Annexe 1. Méthode de travail

► Méthode Fiche Mémo

La méthode d'élaboration des fiches mémo est une méthode utilisée pour produire des recommandations ou des messages-clés dans un temps court (environ six mois) et dans un format court (recto-verso).

Les fiches mémo s'inscrivent dans un objectif d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins.

Elles doivent être élaborées de façon méthodique et transparente et ont pour but d'aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Choix du thème de travail

La HAS prend l'initiative de l'élaboration de la fiche mémo (autosaisine) ou répond à la demande d'un autre organisme, tel que :

- un conseil national professionnel de spécialité, le Collège de la médecine générale, un collège de bonne pratique, une société savante ou toute autre organisation de professionnels de santé ;
- une institution, une agence sanitaire ou un organisme de santé publique ;
- un organisme d'assurance maladie ;
- une association représentant des usagers du système de santé.

Coordination du projet

Le déroulement d'une fiche mémo, du cadrage à la diffusion de cette fiche, est sous la responsabilité d'un chef de projet de la HAS chargé de :

- veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature ;
- assurer la coordination et d'organiser la logistique du projet.

Le chef de projet veille en particulier à ce que :

- la composition des groupes soit conforme à celle définie dans la note de cadrage ;
- l'ensemble des membres désignés permette d'assurer la diversité et un équilibre entre les principales professions mettant en œuvre les interventions considérées, les différents courants d'opinion, les modes d'exercice, les lieux d'exercice.

Le chef de projet participe à l'ensemble des réunions.

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes.

Groupe de travail

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel est constitué par la HAS. Il comprend de façon optimale 15 à 20 membres :

- des professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses ;
- des représentants d'associations de patients et d'usagers ;
- et, si besoin, d'autres professionnels concernés et des représentants d'agences publiques.

Un président est désigné par la HAS pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Un chargé de projet est également désigné par la HAS pour identifier, sélectionner, analyser la littérature et en rédiger une synthèse critique sous la forme d'un argumentaire scientifique ; il aide également à la rédaction des recommandations.

Rédaction de l'argumentaire scientifique

La rédaction de l'argumentaire scientifique repose sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature et sur les avis complémentaires du groupe de travail.

La recherche documentaire est systématique, hiérarchisée et structurée. Le chef de projet, le président du groupe de travail et le (ou les) chargé(s) de projet participent à l'élaboration de la stratégie de recherche documentaire, réalisée par un documentaliste. Elle est effectuée sur une période adaptée au thème et mise à jour jusqu'à la publication des RBP.

Une sélection bibliographique des références est effectuée, selon les critères de sélection définis, par le chargé de projet, le chef de projet et le président du groupe de travail en amont de la première réunion du groupe de pilotage.

Chaque article retenu est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, en s'attachant d'abord à évaluer la méthode d'étude employée, puis les résultats.

L'analyse de la littérature précise le niveau de preuve des études.

Rédaction de la version initiale des recommandations ou messages clés

Les membres du groupe de travail se réunissent deux fois, voire plus si nécessaire, pour élaborer, à partir de l'argumentaire scientifique et des propositions de recommandations rédigées par les chargés de projet, la version initiale des recommandations qui sera soumise au groupe de lecture.

Phase de lecture externe par les parties prenantes

De même composition qualitative que le groupe de travail, il comprend 30 à 50 professionnels et représentants de patients et d'usagers du système de santé élargis aux représentants des spécialités médicales, professions ou de la société civile non présents dans le groupe de travail.

Il est consulté par voie électronique (utilisation de l'outil informatique GraAL disponible sur le site de la HAS) et donne un avis formalisé (cotations et commentaires) sur le fond et la forme de la version initiale des recommandations, en particulier sur son applicabilité, son applicabilité et sa lisibilité. Les membres du groupe de lecture peuvent donner aussi leur avis sur tout ou partie de l'argumentaire scientifique.

Version finale des recommandations ou messages clés

Les cotations et commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui modifie si besoin l'argumentaire et rédige la version finale des recommandations et leur(s) fiche(s) de synthèse, au cours d'une réunion de travail.

Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par la HAS (cf. Tableau 1).

Validation par le Collège de la HAS

La RBP est soumise à la Commission des stratégies de prise en charge pour avis et au Collège de la HAS pour adoption. Ce dernier autorise par son adoption sa diffusion. À la demande du Collège de la HAS, les documents peuvent être amendés. Les participants en sont alors informés.

Diffusion

Au terme du processus, la HAS met en ligne sur son site (www.has-sante.fr) la fiche mémo, ainsi que son rapport d'élaboration.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des fiches mémo, se référer au guide : « Méthode d'élaboration de fiche mémo ». Ce guide est téléchargeable sur le site Internet de la HAS : www.has-sante.fr.

► Gestion des conflits d'intérêts

Les participants aux différentes réunions ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS.

Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts. Les déclarations des membres du groupe de travail ont été jugées compatibles avec leur participation à ce groupe.

Le guide et les déclarations d'intérêts des participants au projet sont consultables sur le site de la HAS : www.has-sante.fr.

► Actualisation

L'actualisation de cette fiche mémo sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.

Annexe 2. Recherche documentaire

► Méthode de recherche documentaire

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en phase de cadrage et a été limitée aux publications en langue anglaise et française.

La période de recherche varie selon le thème de recherche ; elle couvre au maximum la période janvier 2004 – septembre 2015.

Sources

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : Medline ;
- pour la littérature francophone : Banque de Données en Santé Publique ;
- la Cochrane Library ;
- les sites Internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Ci-dessous, la liste des sites consultés :

- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- Association Dentaire Française
- Association Française d'Urologie
- Assurance Maladie
- Bibliothèque Médicale Lemanissier
- Catalogue et index des sites médicaux francophones
- Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques
- Diffusion des Recommandations Francophones en Consultation de Médecine Générale
- Documentation française
- Haute Autorité de Santé
- Institut de Veille Sanitaire
- Institut National du Cancer
- Ministère de la santé
- Ordre national des chirurgiens-dentistes
- Pediadol
- Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs
- Société Française d'Anesthésie et Réanimation
- Société Française d'Endoscopie Digestive
- Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur
- Société Française d'Hématologie
- Société Française d'Odontologie Pédiatrique
- Société Française d'Orthopédie Pédiatrique
- Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie
- Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
- Société Française de Chirurgie Pédiatrique
- Société Française de Dermatologie
- Société Française de Dermatologie Pédiatrique
- Société Française de Médecine de Médecine d'Urgence
- Société Française de Pédiatrie
- Société Française de Stomatologie, Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Orale
- Société Française de Traumatologie du Sport
- Société Nationale Française de Gastro-Entérologie

- Centre fédéral d'expertise des soins de santé
- Société Scientifique de Médecine Générale
- Société Suisse de Gastroentérologie
- Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali
- Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica
- Associazione Italiana di Oncologia Medica
- Associazione Italiana Odontoiatri
- Associazione Nazionale Dentisti Italiani
- Società Italiana delle Ustioni
- Società Italiana di Dermatologia Pediatrica
- Società Italiana di Dermatologia medica, chirurgica, estetica e delle Malattie Sessualmente Trasmesse
- Società Italiana di Ematologia
- Società Italiana di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva
- Società Italiana di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica
- Società Italiana Medici Pediatri
- Società Italiana di Medicina di Emergenza ed Urgenza
- Società italiana di Ortopedia e Traumatologia
- Società Italiana di Otorinolaringologia e Chirurgia Cervico-Facciale
- Società Italiana di Pediatria
- Società Italiana di Urologia
- Academia Española de Dermatología y Venereología
- Asociación Española de Pediatría
- Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria
- Sociedad Española de Urgencias de Pediatría
- Asociación Española de Urología
- Consejo General de Colegios de Odontólogos y Estomatólogos de España
- Grupo Español de Dermatología Pediátrica
- Sociedad de Cuidados Intensivos Pediátricos
- Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología
- Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y nutricion pediatrica
- Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia
- Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias
- Sociedad Española de Odontopediatría
- Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial
- Sociedad Española de Pediatría extrahospitalaria y atencion primaria
- Sociedad Española de Patología Digestiva
- Sociedad Española de Periodoncia y Osteointegracion
- Association of Cancer Physicians
- Association of Paediatric Anaesthesists of Great Britain and Ireland
- British Association of Dermatologists
- British Association of Urological Surgeons
- British Committee for Standards in Haematology
- British Society of Gastroenterology
- British Society for Haematology
- British Society for Pediatric Dermatology
- British Trauma Society
- Evidence Search. Search Engine for Evidence in Health and Social Care
- National Institute for Health and Clinical Excellence
- NHS Health Technology Assessment Programme
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network
- United Kingdom Oncology Nursing Society

- European Association for Palliative Care
- European Burns Association
- European Association of Urology
- European Society for Medical Oncology
- European Society for Paediatric Oncology
- aboutkidshealth.ca
- Agence Santé Publique Canada
- Association dentaire canadienne
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
- Canadian Association of Emergency Physicians
- Canadian Association of Gastroenterology
- Canadian Association of Medical Oncologists
- Canadian Association of Nurses in Oncology
- Canadian Cancer Society
- Canadian Dermatology Association
- Canadian Hematology Society
- Canadian Pain Society
- Canadian Society of Otolaryngology-Head and Neck Surgery
- Canadian Urological Association
- CMA Infobase
- Guidelines and Protocols Advisory Committee British Columbia
- Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux
- Ontario Medical Advisory Secretariat, Ontario Health Technology Advisory Committee
- Santé Canada
- Société Canadienne de Pédiatrie
- Trauma Association of Canada
- Agency for Healthcare Research and Quality
- American Academy of Dermatology
- American Academy of Emergency Medicine
- American Academy of Pediatrics
- American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery
- American Cancer Society
- American College of Emergency Physicians
- American College of Gastroenterology
- American Dental Association
- American Gastroenterological Association
- American Society for Gastrointestinal Endoscopy
- American Society of Anesthesiologists
- American Society of Clinical Oncology
- American Society of Dermatology
- American Society of Hematology
- American Society of Interventional Pain Physicians
- American Trauma Society
- American Urological Association
- Blue Cross Blue Shield Association
- Institute for Clinical Systems Improvement
- Kaiser Permanente
- National Comprehensive Cancer Network
- NCBI Bookshelf
- North American Society for Pediatric Gastroenterology
- The Society for Pediatric Dermatology
- U.S. Preventive Services Task Force

- Australian and New Zealand Horizon Scanning Network
- Australian Council on Healthcare Standards
- Ministry of Health Malaysia
- New Zealand Guidelines group
- Singapore Ministry of Health
- Association Des Anesthésistes-Réanimateurs Pédiatriques d'Expression Française
- Centre for Reviews and Dissemination
- International Association for the Study of Pain
- International Foundation for Functional Gastrointestinal Disorders
- International Society of Pediatric Dermatology
- Organisation Mondiale de la Santé
- National Guideline Clearinghouse
- Réseau Francophone de Soins Palliatifs Pédiatriques

Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus du thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le tableau suivant présente la stratégie de recherche dans la base de données Medline. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types d'études.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

Type d'étude / Sujet		**Période de recherche**	**Nombre de références trouvées**
	Termes utilisés		
CODEINE - *PUBLICATIONS FRANÇAISES*			
Recommandations, Conférences de consensus		Janv 2007 Sept. 2015	1
Etape 1	codeine/ti,ab OR Codeine/de		
AND			
Etape 2	child*/ti,ab OR infan*/ti,ab OR child/de OR infant/de OR pediatr*/ti,ab OR paediatr*/ti,ab OR pediatrics/de		
OR			
Etape 3	revues de pédiatrie§		
AND			
Etape 4	(France OR francais* OR french)/ti,ab OR France/de OR France/Country of Publication OR (France OR francais* OR French)/affiliation OR (France OR francais OR français OR francaise OR française OR French)/journal		
AND			
Etape 5	guidance/ti OR guideline*/ti OR guideline/type OR health planning guidelines/de OR practice guideline/type OR Consensus Development Conference, NIH/type OR Consensus Development Conference/type OR consensus/ti OR "position paper"/ti OR recommenda-tion*/ti OR statement*/ti		
Métaanalyses, Revues systématiques		Janv 2007 Sept. 2015	0
Etape 6	Etape 1 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 4		
AND			
Etape 7	meta analys*/ti,ab OR metaanalys*/ti,ab OR meta-analys*/ti,ab OR meta-analysis/type OR systematic literature review*/ti,ab OR systematic literature search*/ti,ab OR systematic overview*/ti,ab OR systematic review*/ti,ab OR systematical literature review*/ti,ab OR systematical overview*/ti,ab OR systematical review*/ti,ab OR systematically review/ti,ab OR systematically reviewed/ti,ab OR systematically search/ti,ab OR systematically searched/ti,ab OR systematically research/ti,ab OR systematically researched/ti,ab OR cochrane database syst rev/journal OR Health Technol Assess/journal		

Essais contrôlés randomisés		Janv 2007 Sept. 2015	0
Etape 6			
AND			
Etape 8	random*/ti,ab OR random allocation/de OR randomized controlled trial/type OR "single-blind"/ti,ab OR single-blind method/de OR "double-blind"/ti,ab OR double-blind method/de		
Autres essais cliniques		Janv 2007 Sept. 2015	3
Etape 6			
AND			
Etape 9	clinical trial*/ti,ab OR Clinical Trial/type OR Controlled Clinical Trial/type OR multicenter study/ti,ab OR multicenter studies/ti,ab OR multicenter study/type OR cross-over study/ti,ab OR cross-over studies/ti,ab OR cross-over studies/de OR versus/ti OR comparative study/ti OR comparative studies/ti OR Comparative Study/type		
Etudes de cohortes		Janv 2007 Sept. 2015	1
Etape 6			
AND			
Etape 10	cohort studies/de OR cohort*/ti OR follow-up study/ti OR follow-up studies/ti OR follow-up studies/de OR prospective study/ti OR prospective studies/ti OR prospective studies/de OR longitudinal study/ti OR longitudinal studies/ti OR longitudinal studies/de		
Effets secondaires		Janv 2007 Sept. 2015	2
Etape 6			
AND			
Etape 11	adverse effect*/ti OR adverse event*/ti OR contraindication*/ti OR contra indication*/ti OR OR contra-indication*/ti OR contraindicated/ti OR contra indicated/ti OR contra-indicated/ti OR side effect*/ti OR complain*/ti OR complication*/ti OR damage*/ti OR harm/ti OR iatrogenic/ti OR injuries/ti OR injury/ti OR innocuity/ti OR precaution*/ti OR risk*/ti OR safe/ti OR safety/ti OR secure/ti OR security/ti OR tolerability/ti OR tolerance/ti OR toxic/ti OR toxicity/ti OR unsafe/ti OR warning*/ti		
CODEINE - *PUBLICATIONS AUTRES*			
Recommandations, Conférences de consensus		Janv 2007 Sept. 2015	6
Etape 1 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 5			
Métaanalyses, Revues systématiques		Janv 2007 Sept. 2015	18
Etape 1 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 7			
Essais contrôlés randomisés		Janv 2007 Sept. 2015	34
Etape 1 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 8			
Autres essais cliniques		Janv 2007 Sept. 2015	25
Etape 1 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 9			
Etudes de cohortes		Janv 2007 Sept. 2015	16
Etape 1 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 10			
Effets secondaires		Janv 2007 Sept. 2015	72
Etape 1 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 11			
TRAMADOL - *PUBLICATIONS FRANÇAISES*			
Recommandations, Conférences de consensus		Janv. 2004	1

		Sept. 2015	
Etape 12	tramadol/ti,ab OR Tramadol/de		
AND			
(Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 4 AND Etape 5			
Métaanalyses, Revues systématiques		Janv. 2004 Sept. 2015	0
Etape 12 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 4 AND Etape 7			
Essais contrôlés randomisés		Janv. 2004 Sept. 2015	1
Etape 12 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 4 AND Etape 8			
Autres essais cliniques		Janv. 2004 Sept. 2015	1
Etape 12 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 4 AND Etape 9			
Etudes de cohortes		Janv. 2004 Sept. 2015	0
Etape 12 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 4 AND Etape 10			
Effets secondaires		Janv. 2004 Sept. 2015	4
Etape 12 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 4 AND Etape 11			
TRAMADOL - *PUBLICATIONS AUTRES*			
Recommandations, Conférences de consensus		Janv. 2004 Sept. 2015	2
Etape 12 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 5			
Métaanalyses, Revues systématiques		Janv. 2004 Sept. 2015	4
Etape 12 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 7			
Essais contrôlés randomisés		Janv. 2004 Sept. 2015	62
Etape 12 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 8			
Autres essais cliniques		Janv. 2004 Sept. 2015	17
Etape 12 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 9			
Etudes de cohortes		Janv. 2004 Sept. 2015	12
Etape 12 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 10			
Effets secondaires		Janv. 2004 Sept. 2015	16
Etape 12 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 11			
AINS - *PUBLICATIONS FRANÇAISES*			
Recommandations, Conférences de consensus		Janv. 2004 Sept. 2015	4
Etape 13	ibuprofen/ti,ab OR ibuprofen/de OR ketoprofen/ti,ab OR ketoprofen/de OR Niflumic Acid/ti,ab OR Niflumic Acid/de OR diclofenac/ti,ab OR diclofenac/de OR tiaprofenic acid/ti,ab OR tiaprofenic acid [Supplementary Concept] OR naproxen/ti,ab OR Naproxen/de OR Mefenamic acid/ti,ab OR Mefenamic Acid/de OR acetylsalicylic acid/ti,ab OR aspirin/ti,ab OR Aspirin/de OR Flurbiprofen/ti,ab OR Flurbiprofen/de OR Ketorolac/ti,ab OR Ketorolac/de		
AND			
(Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 4 AND Etape 5			
Métaanalyses, Revues systématiques		Janv. 2004	0

		Sept. 2015	
Etape 13 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 4 AND Etape 7			
Essais contrôlés randomisés		Janv. 2004 Sept. 2015	10
Etape 13 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 4 AND Etape 8			
Autres essais cliniques		Janv. 2004 Sept. 2015	12
Etape 13 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 4 AND Etape 9			
Etudes de cohortes		Janv. 2004 Sept. 2015	14
Etape 13 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 4 AND Etape 10			
Effets secondaires		Janv. 2004 Sept. 2015	27
Etape 13 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 4 AND Etape 11			
AINS - *PUBLICATIONS AUTRES*			
Recommandations, Conférences de consensus		Janv. 2004 Sept. 2015	27
Etape 13 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 5			
Métaanalyses, Revues systématiques		Janv. 2004 Sept. 2015	64
Etape 13 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 7			
Essais contrôlés randomisés		Janv. 2004 Sept. 2015	153
Etape 13 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 8			
Autres essais cliniques		Janv. 2004 Sept. 2015	79
Etape 13 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 9			
Etudes de cohortes		Janv. 2004 Sept. 2015	82
Etape 13 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 10			
Effets secondaires		Janv. 2004 Sept. 2015	137
Etape 13 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 11			
DOULEUR DE L'ENFANT - *PUBLICATIONS FRANÇAISES*			
Recommandations, Conférences de consensus		Janv. 2004 Sept. 2015	27
Etape 14	pain/ti OR painful*/ti OR pain/de OR Pain Management/de OR Pain Perception/de OR Pain Clinics/de OR Pain Measurement/de OR Analgesics/de OR Analgesics/Pharmacological Action OR Analgesia/de OR Hypnotics and Sedatives/de OR Hypnotics and Sedatives/Pharmacological Action OR Conscious Sedation/de		
AND			
(Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 4 AND Etape 5			
Métaanalyses, Revues systématiques		Janv. 2004 Sept. 2015	6
Etape 14 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 4 AND Etape 7			
DOULEUR DE L'ENFANT - *PUBLICATIONS AUTRES*			
Recommandations, Conférences de consensus		Janv. 2004 Sept. 2015	273
Etape 14 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 5			

Métaanalyses, Revues systématiques		Janv. 2004 Sept. 2015	351
Etape 14 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 7			
DREPANOCYTOSE			
Recommandations, Conférences de consensus ***concernant la douleur de l'enfant dans cette pathologie***		Janv. 2004 Déc. 2014	6
Etape 15	drepanocytosis/ti,ab OR sickle cell/ti,ab OR anemia, sickle cell/de OR hemoglobin, sickle/de		
AND			
AND Etape 14 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 5			
Recommandations, Conférences de consensus ***douleur dans cette pathologie OU aspects pédiatriques dans cette pathologie***		Janv. 2004 Déc. 2014	30
Etape 15 AND Etape 14 AND Etape 5			
OR			
Etape 15 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 5			
HEMATOLOGIE ONCOLOGIE			
Recommandations, Conférences de consensus ***concernant la douleur de l'enfant dans ce domaine***		Janv. 2004 Déc. 2014	1
Etape 16	((hematolog*/ti,ab OR blood/ti,ab OR Hematology/de OR Hematologic Diseases/de) AND (cancer*/ti,ab OR neoplasm*/ti,ab OR oncolog*/ti,ab OR tumor*/ti,ab OR tumour*/ti,ab OR Medical Oncology/de OR Neoplasms/de)) OR Hematologic Neoplasms/de		
AND			
AND Etape 14 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 5			
Recommandations, Conférences de consensus ***douleur dans ce domaine OU aspects pédiatriques dans ce domaine***		Janv. 2004 Déc. 2014	57
Etape 16 AND Etape 14 AND Etape 5			
OR			
Etape 16 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 5			
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE			
Recommandations, Conférences de consensus ***concernant la douleur de l'enfant dans ce domaine***		Janv. 2004 Déc. 2014	10
Etape 17	Otitis/ti,ab OR Otitis/de OR Pharyngitis/ti,ab OR Tonsillitis/ti,ab OR Pharyngitis/de OR Tonsillectomy/ti,ab OR Tonsillectomy/de OR sinusitis/ti,ab OR sinusitis/de		
AND			
AND Etape 14 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 5			
Recommandations, Conférences de consensus ***douleur dans ce domaine OU aspects pédiatriques dans ce domaine***		Janv. 2004 Déc. 2014	96
Etape 17 AND Etape 14 AND Etape 5			
OR			
Etape 17 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 5			
DENTAIRE			
Recommandations, Conférences de consensus ***concernant la douleur de l'enfant dans ce domaine***		Janv. 2004 Déc. 2014	25
Etape 18	(Dental Care for Children OR Pediatric Dentistry)/de		
OR			
Etape 19	(dental OR dentist*)/ti,ab OR (Dentists OR Dentistry)/de OR ((tooth OR teeth OR dental) AND (decay OR decays OR carie OR caries))/ti,ab OR (Dental Caries OR Dental Caries Susceptibility OR Tooth Demineralization OR Dental Pulp Diseases OR Dentin Sensitivity OR Tooth Injuries)/de		
AND			
(Etape 2 OR Etape 3)			
AND			

Etape 14			
AND			
Etape 5			
Recommandations, Conférences de consensus ***douleur dans ce domaine OU aspects pédiatriques dans ce domaine***		Janv. 2004 Déc. 2014	140
Etape 19 AND Etape 14 AND Etape 5			
OR			
Etape 18 OR (Etape 19 AND (Etape 2 OR Etape 3)) AND Etape 5			
Métaanalyses, Revues systématiques ***concernant la douleur de l'enfant dans ce domaine***		Janv. 2004 Fév. 2015	17
(Etape 18 OR (Etape 19 AND (Etape 2 OR Etape 3))) AND Etape 14 AND Etape 7			
Essais contrôlés randomisés ***concernant la douleur de l'enfant dans ce domaine***		Janv. 2004 Fév. 2015	157
(Etape 18 OR (Etape 19 AND (Etape 2 OR Etape 3))) AND Etape 14 AND Etape 8			
Autres essais cliniques ***concernant la douleur de l'enfant dans ce domaine***		Janv. 2004 Fév. 2015	62
(Etape 18 OR (Etape 19 AND (Etape 2 OR Etape 3))) AND Etape 14 AND Etape 9			
Etudes de cohortes ***concernant la douleur de l'enfant dans ce domaine***		Janv. 2004 Fév. 2015	67
(Etape 18 OR (Etape 19 AND (Etape 2 OR Etape 3))) AND Etape 14 AND Etape 10			
STOMATOLOGIE			
Recommandations, Conférences de consensus ***concernant la douleur de l'enfant dans ce domaine***		Janv. 2004 Déc. 2014	2
Etape 20	(gingivitis OR gingiva OR gingival OR Periodontal OR Peri odontal OR Peri-odontal OR stomatitis OR oral mucosa OR oral mucosal OR palate OR palatal OR labial OR lip OR lips)/ti,ab OR (Mouth Diseases OR Periodontal Diseases OR Stomatitis)/de OR (mucositis OR oral ulcer OR oral ulcers OR mouth ulcer OR mouth ulcers)/ti,ab OR Oral ulcer/de OR Mucositis/de		
AND			
(Etape 2 OR Etape 3)			
AND			
Etape 14			
AND			
Etape 5			
Recommandations, Conférences de consensus ***douleur dans ce domaine OU aspects pédiatriques dans ce domaine***		Janv. 2004 Déc. 2014	46
Etape 20 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 5			
OR			
Etape 20 AND Etape 14 AND Etape 5			
Métaanalyses, Revues systématiques ***concernant la douleur de l'enfant dans ce domaine***		Janv. 2004 Fév. 2015	4
Etape 20 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND Etape 7			
Essais contrôlés randomisés ***concernant la douleur de l'enfant dans ce domaine***		Janv. 2004 Fév. 2015	41
Etape 20 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND Etape 8			
Autres essais cliniques ***concernant la douleur de l'enfant dans ce domaine***		Janv. 2004 Fév. 2015	22
Etape 20 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND AND Etape 9			
Etudes de cohortes ***concernant la douleur de l'enfant dans ce domaine***		Janv. 2004 Fév. 2015	45
Etape 20 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND Etape 10			

BRULURES			
Recommandations, Conférences de consensus ***concernant la douleur de l'enfant dans cette pathologie***		Janv. 2004 Déc. 2014	2
Etape 21	burn*/ti,ab OR postburn*/ti,ab OR scald*/ti,ab OR Burns/de		
AND			
(Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND Etape 5			
Recommandations, Conférences de consensus ***douleur dans cette pathologie OU aspects pédiatriques dans cette pathologie***		Janv. 2004 Déc. 2014	24
Etape 21 AND Etape 14 AND Etape 5			
OR			
Etape 21 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 5			
Métaanalyses, Revues systématiques ***concernant la douleur de l'enfant dans cette pathologie***		Janv. 2004 Avril 2015	5
Etape 21 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND Etape 7			
Essais contrôlés randomisés ***concernant la douleur de l'enfant dans cette pathologie***		Janv. 2004 Avril 2015	46
Etape 21 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND Etape 8			
Autres essais cliniques ***concernant la douleur de l'enfant dans cette pathologie***		Janv. 2004 Avril 2015	28
Etape 21 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND Etape 9			
Etudes de cohortes ***concernant la douleur de l'enfant dans cette pathologie***		Janv. 2004 Avril 2015	32
Etape 21 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND Etape 10			
CIRCONCISION			
Recommandations, Conférences de consensus ***concernant la douleur de l'enfant dans cette procédure***		Janv. 2004 Déc. 2014	5
Etape 22	circumcision/ti,ab OR Circumcision, Male/de		
AND			
Etape 14			
AND			
Etape 5			
Métaanalyses, Revues systématiques ***concernant la douleur de l'enfant dans cette procédure***		Janv. 2004 Fév. 2015	6
Etape 22 AND Etape 14 AND Etape 7			
Essais contrôlés randomisés ***concernant la douleur de l'enfant dans cette procédure***		Janv. 2004 Fév. 2015	27
Etape 22 AND Etape 14 AND Etape 8			
Autres essais cliniques ***concernant la douleur de l'enfant dans cette procédure***		Janv. 2004 Fév. 2015	9
Etape 22 AND Etape 14 AND AND Etape 9			
Etudes de cohortes ***concernant la douleur de l'enfant dans cette procédure***		Janv. 2004 Fév. 2015	7
Etape 22 AND Etape 14 AND Etape 10			
ORCHIDOPEXIE			
Tous types de publications ***concernant la douleur dans cette pathologie***		Janv. 2004 Déc. 2014	24
Etape 23	Orchidopexy/ti,ab OR Orchiopexy/ti,ab OR Orchiopexy/de		
AND			
Etape 14			

HYPOSPADIA			
Recommandations, Conférences de consensus ***concernant la douleur de l'enfant dans cette pathologie***		Janv. 2004 Fév. 2015	0
Etape 24	hypospadi*/ti,ab OR hypospadias/de		
AND			
(Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND Etape 5			
Recommandations, Conférences de consensus ***douleur dans cette pathologie OU aspects pédiatriques dans cette pathologie***		Janv. 2004 Fév. 2015	3
Etape 24 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 5			
OR			
Etape 24 AND Etape 14 AND Etape 5			
Métaanalyses, Revues systématiques ***concernant la douleur de l'enfant dans cette pathologie***		Janv. 2004 Fév. 2015	1
Etape 24 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND Etape 7			
Essais contrôlés randomisés ***concernant la douleur de l'enfant dans cette pathologie***		Janv. 2004 Fév. 2015	18
Etape 24 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND Etape 8			
Autres essais cliniques ***concernant la douleur de l'enfant dans cette pathologie***		Janv. 2004 Fév. 2015	3
Etape 24 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND AND Etape 9			
Etudes de cohortes ***concernant la douleur de l'enfant dans cette pathologie***		Janv. 2004 Fév. 2015	3
Etape 24 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND Etape 10			
REFLUX VESICO – URETERAL URETERONEOCYSTOSTOMIE			
Recommandations, Conférences de consensus ***concernant la douleur de l'enfant dans cette pathologie***		Janv. 2004 Fév. 2015	0
Etape 25	vesicoureteric reflux OR vesico ureteric reflux OR vesico-ureteric reflux OR vesicoureteral reflux OR vesico-ureteral reflux OR vesico ureteral reflux)/ti,ab OR Vesico-Ureteral Reflux/de OR (ureteroneocystostomy OR uretero-neocystostomy OR uretero-neo-cystostomy OR ureteroneo-cystostomy)/ti,ab OR (Cystostomy OR Urinary Bladder/surgery OR Ureter/surgery)/de		
AND			
(Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND Etape 5			
Recommandations, Conférences de consensus ***douleur dans cette pathologie OU aspects pédiatriques dans cette pathologie***		Janv. 2004 Fév. 2015	33
Etape 25 AND Etape 14 AND Etape 5			
OR			
Etape 25 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 5			
Métaanalyses, Revues systématiques ***concernant la douleur de l'enfant dans cette pathologie***		Janv. 2004 Fév. 2015	1
Etape 25 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND Etape 7			
Essais contrôlés randomisés ***concernant la douleur de l'enfant dans cette pathologie***		Janv. 2004 Fév. 2015	12
Etape 25 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND Etape 8			
Autres essais cliniques ***concernant la douleur de l'enfant dans cette pathologie***		Janv. 2004 Fév. 2015	8
Etape 25 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND Etape 9			
Etudes de cohortes ***concernant la douleur de l'enfant dans cette pathologie***		Janv. 2004 Fév. 2015	8

Etape 25 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND Etape 10			
HERNIE INGUINALE			
Recommandations, Conférences de consensus ***concernant la douleur de l'enfant dans cette pathologie***		Janv. 2004 Fév. 2015	0
Etape 26	inguinal hernia/ti,ab OR Hernia, Inguinal/de OR ((herniorrhaphy/ti,ab OR herniotomy/ti,ab OR hernia repair/ti,ab OR Herniorrhaphy/de) AND (inguinal/ti,ab OR groin/ti,ab OR groin/de))		
AND			
(Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND Etape 5			
Recommandations, Conférences de consensus ***douleur dans cette pathologie OU aspects pédiatriques dans cette pathologie***		Janv. 2004 Fév. 2015	10
Etape 26 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 5			
OR			
Etape 26 AND Etape 14 AND Etape 5			
Métaanalyses, Revues systématiques ***concernant la douleur de l'enfant dans cette pathologie***		Janv. 2004 Fév. 2015	3
Etape 26 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND Etape 7			
Essais contrôlés randomisés ***concernant la douleur de l'enfant dans cette pathologie***		Janv. 2004 Fév. 2015	61
Etape 26 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND Etape 8			
Autres essais cliniques ***concernant la douleur de l'enfant dans cette pathologie***		Janv. 2004 Fév. 2015	8
Etape 26 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND AND Etape 9			
Etudes de cohortes ***concernant la douleur de l'enfant dans cette pathologie***		Janv. 2004 Fév. 2015	19
Etape 26 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND Etape 10			
CHIRURGIE UROLOGIQUE			
Recommandations, Conférences de consensus ***concernant la douleur de l'enfant dans ce domaine***		Janv. 2004 Fév. 2015	0
Etape 27	(urolog* AND (surger* OR surgeon* OR procedure*))/ti OR Urologic Surgical Procedures/de		
AND			
(Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND Etape 5			
Recommandations, Conférences de consensus ***douleur dans ce domaine OU aspects pédiatriques dans ce domaine***		Janv. 2004 Fév. 2015	36
Etape 27 AND Etape 14 AND Etape 5			
OR			
Etape 27 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 5			
Métaanalyses, Revues systématiques ***concernant la douleur de l'enfant dans ce domaine***		Janv. 2004 Fév. 2015	2
Etape 27 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND Etape 7			
Essais contrôlés randomisés ***concernant la douleur de l'enfant dans ce domaine***		Janv. 2004 Fév. 2015	13
Etape 27 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND Etape 8			
Autres essais cliniques ***concernant la douleur de l'enfant dans ce domaine***		Janv. 2004 Fév. 2015	29
Etape 27 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND Etape 9			
Etudes de cohortes ***concernant la douleur de l'enfant dans ce domaine***		Janv. 2004 Fév. 2015	29

Etape 27 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND Etape 10			
STENOSE DU PYLORE			
Recommandations, Conférences de consensus ***concernant la douleur de l'enfant dans cette pathologie***		Janv. 2004 Fév. 2015	0
Etape 28	pyloric stenosis/ti,ab OR Pyloric Stenosis/de OR pyloromyotomy/ti,ab OR pyloromyotomies/ti,ab		
AND			
(Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND Etape 5			
Recommandations, Conférences de consensus ***douleur dans cette pathologie OU aspects pédiatriques dans cette pathologie***		Janv. 2004 Fév. 2015	1
Etape 28 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 5			
OR			
Etape 28 AND Etape 14 AND Etape 5			
Métaanalyses, Revues systématiques ***concernant la douleur de l'enfant dans cette pathologie***		Janv. 2004 Fév. 2015	0
Etape 28 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND Etape 7			
Essais contrôlés randomisés ***concernant la douleur de l'enfant dans cette pathologie***		Janv. 2004 Fév. 2015	3
Etape 28 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND Etape 8			
Autres essais cliniques ***concernant la douleur de l'enfant dans cette pathologie***		Janv. 2004 Fév. 2015	4
Etape 28 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND AND Etape 9			
Etudes de cohortes ***concernant la douleur de l'enfant dans cette pathologie***		Janv. 2004 Fév. 2015	6
Etape 28 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND Etape 10			
APPENDICITE			
Recommandations, Conférences de consensus ***concernant la douleur de l'enfant dans cette pathologie***		Janv. 2004 Fév. 2015	5
Etape 29	appendicitis/ti,ab OR Appendicitis/de OR (appendectomy OR appendectomies)/ti,ab OR Appendectomy/de		
AND			
(Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND Etape 5			
Recommandations, Conférences de consensus ***douleur dans cette pathologie OU aspects pédiatriques dans cette pathologie***		Janv. 2004 Fév. 2015	12
Etape 29 AND Etape 14 AND Etape 5			
OR			
Etape 29 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 5			
Métaanalyses, Revues systématiques ***concernant la douleur de l'enfant dans cette pathologie***		Janv. 2004 Fév. 2015	9
Etape 29 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND Etape 7			
Essais contrôlés randomisés ***concernant la douleur de l'enfant dans cette pathologie***		Janv. 2004 Fév. 2015	23
Etape 29 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND Etape 8			
Autres essais cliniques ***concernant la douleur de l'enfant dans cette pathologie***		Janv. 2004 Fév. 2015	30
Etape 29 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND Etape 9			
Etudes de cohortes ***concernant la douleur de l'enfant dans cette pathologie***		Janv. 2004 Fév. 2015	57
Etape 29 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND Etape 10			

DOULEUR ABDOMINALE			
Recommandations, Conférences de consensus ***concernant la douleur de l'enfant dans cette pathologie***		Janv. 2004 Fév. 2015	35
Etape 30	abdominal pain/ti,ab OR Abdominal Pain/de		
OR			
Etape 31	(colic OR colics)/ti,ab OR (functional disorder*/ti,ab AND ((abdominal OR stomach OR gastric OR intestin*)/ti,ab OR (upper gastrointestinal tract OR lower gastrointestinal tract OR intestines)/de) OR intestinal diseases/de OR stomach diseases/de		
AND			
Etape 14			
AND			
Etape 2 OR Etape 3			
AND			
Etape 5			
Métaanalyses, Revues systématiques ***concernant la douleur de l'enfant dans cette pathologie***		Janv. 2004 Fév. 2015	38
(Etape 30 OR (Etape 31 AND Etape 14)) AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 7			
Essais contrôlés randomisés ***concernant la douleur de l'enfant dans cette pathologie***		Janv. 2004 Fév. 2015	98
(Etape 30 OR (Etape 31 AND Etape 14)) AND (Etape 2 OR Etape 3) Etape 8			
Autres essais cliniques ***concernant la douleur de l'enfant dans cette pathologie***		Janv. 2004 Fév. 2015	95
(Etape 30 OR (Etape 31 AND Etape 14)) AND (Etape 2 OR Etape 3) Etape 9			
Etudes de cohortes ***concernant la douleur de l'enfant dans cette pathologie***		Janv. 2004 Fév. 2015	158
(Etape 30 OR (Etape 31 AND Etape 14)) AND (Etape 2 OR Etape 3) Etape 10			
POST OPERATOIRE CHIRURGIE AMBULATOIRE			
Recommandations, Conférences de consensus ***concernant la douleur de l'enfant dans ce domaine***		Janv. 2004 Déc. 2014	3
Etape 32	Pain, Postoperative/de		
OR			
Etape 33	(pain/ti OR painful*/ti OR pain/de OR Pain Management/de OR Pain Perception/de OR Pain Clinics/de OR Pain Measurement/de OR Analgesics/de OR Analgesics/Pharmacological Action OR Analgesia/de OR Hypnotics and Sedatives/de OR Hypnotics and Sedatives/Pharmacological Action OR Conscious Sedation/de) AND (Postoperative Period/de OR Postoperative Complications/de OR Postoperative Care/de OR Postoperative/ti,ab OR Post-operative/ti,ab OR Post operative/ti,ab OR Postoperation/ti,ab OR Post-operation/ti,ab OR Post operation/ti,ab OR Postoperational/ti,ab OR Post-operational/ti,ab OR Post operational/ti,ab)		
AND			
Etape 34	ambulatory/ti,ab OR office*/ti,ab OR day surgery/ti,ab OR ambulatory care/de OR ambulatory care facilities/de OR ambulatory surgical procedures/de OR primary health care/de OR physicians, family/de OR physicians' offices/de OR office visits/de OR private practice/de OR family practice/de OR outpatients/de OR outpatient*/ti,ab		
AND			
Etape 2 OR Etape 3			
AND			
Etape 5			
Recommandations, Conférences de consensus ***douleur dans ce domaine OU aspects pédiatriques dans ce domaine***		Janv. 2004 Déc. 2014	5
(Etape 32 OR Etape 33) AND Etape 34 AND Etape 5			
OR			
(Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 34 AND Etape 5			
AND			
((Postoperative Period/de OR Postoperative Complications/de OR Postoperative Care/de OR Postoperative/ti,ab OR Post-operative/ti,ab OR Post operative/ti,ab OR Postoperation/ti,ab OR Post-operation/ti,ab			

OR Post operation/ti,ab OR Postoperational/ti,ab OR Post-operational/ti,ab OR Post operational/ti,ab))			
Métaanalyses, Revues systématiques ***concernant la douleur de l'enfant dans ce domaine***		Janv. 2004 Fév. 2015	4
(Etape 32 OR Etape 33) AND Etape 34 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 7			
Essais contrôlés randomisés ***concernant la douleur de l'enfant dans ce domaine***		Janv. 2004 Fév. 2015	110
(Etape 32 OR Etape 33) AND Etape 34 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 8			
Autres essais cliniques ***concernant la douleur de l'enfant dans ce domaine***		Janv. 2004 Fév. 2015	39
(Etape 32 OR Etape 33) AND Etape 34 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 9			
Etudes de cohortes ***concernant la douleur de l'enfant dans ce domaine***		Janv. 2004 Fév. 2015	71
(Etape 32 OR Etape 33) AND Etape 34 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 10			
TRAUMATOLOGIE			
Recommandations, Conférences de consensus ***concernant la douleur de l'enfant dans ce domaine***		Janv. 2004 Déc. 2014	7
Etape 35	sprain*/ti,ab OR strain*/ti,ab OR fracture*/ti,ab OR trauma*/ti,ab OR Fractures, Bone/de OR Sprains and Strains/de OR Traumatology/de		
AND			
(Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND Etape 5			
Recommandations, Conférences de consensus ***douleur dans ce domaine OU aspects pédiatriques dans ce domaine***		Janv. 2004 Déc. 2014	55
Etape 35 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 5			
OR			
Etape 35 AND Etape 14 AND Etape 5			
Métaanalyses, Revues systématiques ***concernant la douleur de l'enfant dans ce domaine***		Janv. 2004 Janv. 2015	13
Etape 35 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND Etape 7			
Essais contrôlés randomisés ***concernant la douleur de l'enfant dans ce domaine***		Janv. 2004 Janv. 2015	67
Etape 35 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND Etape 8			
Autres essais cliniques ***concernant la douleur de l'enfant dans ce domaine***		Janv. 2004 Janv. 2015	87
Etape 35 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND AND Etape 9			
Etudes de cohortes ***concernant la douleur de l'enfant dans ce domaine***		Janv. 2004 Janv. 2015	117
Etape 35 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 14 AND Etape 10			
DOULEUR CHRONIQUE			
Recommandations, Conférences de consensus ***concernant la douleur chronique de l'enfant***		Janv. 2004 Déc. 2014	10
Etape 36	chronic pain/ti,ab OR Chronic Pain/de		
AND			
(Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 5			
Recommandations, Conférences de consensus ***concernant la douleur chronique***		Janv. 2004 Fév. 2015	88
Etape 36 AND Etape 5			
Métaanalyses, Revues systématiques ***concernant la douleur chronique de l'enfant***		Janv. 2004 Fév. 2015	30

Etape 36 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 7		
Essais contrôlés randomisés ***concernant la douleur chronique de l'enfant***	Janv. 2004 Fév. 2015	48
Etape 36 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 8		
Autres essais cliniques ***concernant la douleur chronique de l'enfant***	Janv. 2004 Fév. 2015	44
Etape 36 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 9		
Etudes de cohortes ***concernant la douleur chronique de l'enfant***	Janv. 2004 Fév. 2015	80
Etape 36 AND (Etape 2 OR Etape 3) AND Etape 10		

§ Les revues de pédiatrie sur lesquelles a porté la recherche sont les suivantes : Academic pediatrics, Acta paediatrica, Advances in child development and behavior, Advances in neonatal care, Advances in pediatrics, African journal of paediatric surgery, American journal of perinatology, Anales de pediatría, Applied neuropsychology. Child, Archives de pédiatrie, Archives of disease in childhood. Education and practice edition, Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition, Archives of disease in childhood, Archivos argentinos de pediatría, Attachment & human development, BMC pediatrics, Cardiology in the young, Child abuse & neglect, Child and adolescent psychiatric clinics of North America, Child development, Child health alert, Child maltreatment, Child neuropsychology, Child psychiatry and human development, Child welfare, Child: care, health and development, Childhood obesity (Print), Child's nervous system, Chinese journal of pediatrics, Cirugía pediátrica, Clinical child and family psychology review, Clinical child psychology and psychiatry, Clinical pediatrics, Clinics in perinatology, Current opinion in pediatrics, Current problems in pediatric and adolescent health care, Developmental medicine and child neurology, Developmental neurorehabilitation, Developmental psychobiology, Developmental psychology, Early human development, Endocrine development, European archives of paediatric dentistry, European child & adolescent psychiatry, European journal of paediatric dentistry, European journal of paediatric neurology, European journal of pediatric surgery, European journal of pediatrics, Evidence-based child health, Fetal and pediatric pathology, Hormone research in pædiatrics, Hospital pediatrics, Indian journal of pediatrics, Indian pediatrics, Infant behavior & development, International journal of adolescent medicine and health, International journal of paediatric dentistry, International journal of pediatric otorhinolaryngology, Issues in comprehensive pediatric nursing, Italian journal of pediatrics, JAMA pediatrics, Jornal de pediatria, Journal for specialists in pediatric nursing, Journal of AAPOS, Journal of abnormal child psychology, Journal of adolescence, Journal of autism and developmental disorders, Journal of child and adolescent psychiatric nursing, Journal of child and adolescent psychopharmacology, Journal of child health care, Journal of child language, Journal of child neurology, Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines, Journal of child sexual abuse, Journal of clinical child and adolescent psychology, Journal of clinical research in pediatric endocrinology, Journal of dentistry for children, Journal of developmental and behavioral pediatrics, Journal of experimental child psychology, Journal of intellectual disability research, Journal of neonatal-perinatal medicine, Journal of neurosurgery. Pediatrics, Journal of paediatrics and child health, Journal of pediatric and adolescent gynecology, Journal of pediatric endocrinology & metabolism, Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, Journal of pediatric health care, Journal of pediatric hematology/oncology, Journal of pediatric nursing, Journal of pediatric oncology nursing, Journal of pediatric ophthalmology and strabismus, Journal of pediatric orthopedics, Journal of pediatric psychology, Journal of pediatric rehabilitation medicine, Journal of pediatric surgery, Journal of pediatric urology, Journal of perinatal medicine, Journal of perinatology, Journal of school psychology, Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, Journal of tropical pediatrics, Journal of youth and adolescence, Klinische Pädiatrie, La Pediatria medica e chirurgica, Language, speech, and hearing services in schools, Maternal & child nutrition, Maternal and child health journal, Medical and pediatric oncology. Supplement, Midwives, Minerva pediatrica, Monographs of the Society for Research in Child Development, Neonatal network, Neonatology, Neuropediatrics, New directions for child and adolescent development, Nursing children and young people, Paediatric anaesthesia, Paediatric and perinatal epidemiology, Paediatric drugs, Paediatric respiratory reviews, Paediatrics and international child health, Pediatric allergy and immunology, Pediatric and developmental pathology, Pediatric annals, Pediatric blood & cancer, Pediatric cardiology, Pediatric clinics of North America, Pediatric critical care medicine, Pediatric dentistry, Pediatric dermatology, Pediatric diabetes, Pediatric emergency care, Pediatric emergency medicine practice, Pediatric endocrinology reviews, Pediatric endocrinology, diabetes, and metabolism, Pediatric exercise science, Pediatric hematology and oncology, Pediatric nephrology (Berlin, Germany), Pediatric neurology, Pediatric neurosurgery, Pediatric nursing, Pediatric obesity, Pediatric physical therapy, Pediatric pulmonology. Supplement, Pediatric pulmonology, Pediatric radiology, Pediatric research, Pediatric surgery international, Pediatric transplantation, Pediatrics and neonatology, Pediatrics in review, Pediatrics international, Pediatrics, Physical & occupational therapy in pediatrics, Praxis der Kinderpsychologie und Kinderpsychiatrie, Revista paulista de pediatria, Seminars in fetal & neonatal medicine, Seminars in pediatric neurology, Seminars in pediatric surgery, Seminars in perinatology, Seminars in thoracic and cardiovascular surgery. Pediatric cardiac surgery annual, Soins. Pédiatrie, puériculture, The American journal of maternal child nursing, The British journal of developmental psychology, The Future of children, The Journal of clinical pediatric dentistry, The journal of maternal-fetal & neonatal medicine, The Journal of pediatrics, The Journal of perinatal & neonatal nursing, The Pediatric infectious disease journal, The Psychoanalytic study of the child, The Turkish journal of pediatrics, World journal for pediatric & congenital heart surgery, World journal of pediatrics, Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie, Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie.

Veille

► Critères de sélection des articles

La revue systématique de la littérature a été limitée aux études relatives à l'efficacité ou la sécurité des interventions alternatives à la codéine.

Ont été incluses dans la revue systématique de la littérature, les publications suivantes, en français ou anglais :

- recommandations de bonne pratique (revue systématique + avis d'experts pluridisciplinaires + avis de représentants d'usagers) publiées depuis 2009 ;
- revues systématiques d'essais contrôlés, avec ou sans méta-analyse, publiées en français ou anglais depuis 2009 ;
- essais contrôlés randomisés ou non, publiés depuis 2009 et dont la publication est postérieure aux revues systématiques répondant à la même question.

► Résultats

Nombre références identifiées : 2254.

Nombres de références analysées : 681.

Nombre de références retenues : 139.

Annexe 3. Tableaux d'analyse de la littérature

Tableau 3. Qualité méthodologique des recommandations internationales sur la prise en charge de la douleur post-opératoire et/ou aux urgences

Auteur, année, référence, pays	« Titre » Messages clés	Recherche systématique de la littérature	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
SFAR, 2008 (18) France	Recommandations formalisées d'experts 2008. « Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant »	Oui (mais restreinte sur certains domaines spécifiés dans le texte)	Consensus d'experts	Oui	Oui
Association of Paediatric Anaesthesists of Great Britain and Ireland, 2012 (21) Royaume-Uni et Irlande	« Good practice in postoperative and procedural pain management, 2nd edition. »	Oui	Consensus d'experts	Oui	NS
Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland, 2013 (8) Royaume-Uni et Irlande	« Guidance for the administration of codeine and alternative opioid analgesics in children ». Alternatives à la codéine dans la douleur aigüe : - aucune molécule idéale ; - plusieurs molécules alternatives : morphine orale (< 0,2 mg/kg/prise, plutôt 0,1 mg/kg/prise (/4h) et réduction de la prescription à quelques prises, dihydrocodéine, tramadol (AMM 12 ans), oxycodone ; - hospitalisation plus longue parfois nécessaire pour surveillance.	Non	Consensus d'experts	Oui	NS

Auteur, année, référence, pays	« Titre » Messages clés	Recherche systématique de la littérature	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
Savoia et al., 2014 (44) ITALIE	« Italian Intersociety Recommendations (SIAARTI, SIMEU, SIS 118, AISD, SIARED, SICUT, IRC) on Pain Management in the Emergency Setting ».	Oui	Oui	Oui	R : oui V : oui
College of Emergency Medicine, 2013 (43) ETATS-UNIS	« Management of pain in children Best Practice Guideline ». Recommandations pour la douleur aux urgences (évaluation et traitement) ; pour la douleur modérée : paracétamol ou ibuprofène + diclofenac (sauf si déjà ibuprofène) et/ou codéine (> 12 ans) ou morphine orale (0,2 à 0,5 mg/kg).	Non	Consensus d'experts	Groupe d'urgentistes et d'experts	NS
American Academy of Pediatrics Fein et al., 2012 (45) ETATS-UNIS	« Relief of pain and anxiety in pediatric patients in emergency medical systems ».	Non	Non	Non	R : non V : non
Duey-Holtz et al., 2012 (126) ETATS-UNIS	« Acute and non-acute lower extremity pain in the pediatric population: part II. »	Part I pour détails de la méthodologie	Non	Non	R : non V : non
Schnitzer, 2006 (95)	« Update on guidelines for the treatment of chronic musculoskeletal pain ». Pour les douleurs aiguës de blessure au sport chez les sujets jeunes, les AINS sont recommandés ; si insuffisant, ajouter paracétamol et/ou morphiniques faibles ou forts selon l'intensité de la douleur.	NS	Non	Non	R : non V : non

NS : non spécifié.

Tableau 5. Revue systématique de la littérature sur l'évaluation de la douleur post-opératoire après traitement dentaire

Auteur, année, référence	Recherche documentaire	Critères de sélection des articles Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement retenus	Résultats et signification
Ashley et al., 2012 (41)	Oui, sans restriction de date de publication, recherche de données non publiées.	5 articles retenus : ECR d'analgésiques donnés avant traitement dentaire *vs* placebo ou sans analgésique. Enfants de moins de 17 ans (anesthésie générale ou autre sédation exclues).	- Paracétamol *vs* placebo. - Ibuprofène *vs* placebo.	Evaluation de la douleur post-opératoire (à 5, 6 ou 7 heures, puis à 24 heures d'intervalle jusqu'à J7).	- Paracétamol vs placebo en préopératoire : RR=0,81 IC95% [0,53-1,22] (méta-analyse sur 2 études). - Ibuprofène vs placebo en préopératoire : -19,12 IC95% [-29,36-8,87] p=0,0003 (méta-analyse sur 2 études).

Tableau 6. Études cliniques évaluant la prise en charge de la douleur post-opératoire après traitement dentaire

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve (NP) Commentaires
Fenlon et al., 2007 (17) Royaume-Uni	ECR	41 enfants opérés de fente palatine.	Codéine IM (1 mg/kg) vs morphine IV (0,05 mg/kg) en per-opératoire et morphine orale (0,2 mg/kg/prise) en post-opératoire.	Evaluation de la douleur par le score *Children and Infants Post Operative Pain Scale* (CHIPPS).	Pas de différence significative pour les scores de douleur et les doses de morphine post-opératoire.	NP3
Baygin et al. 2011 (36)	ECR en double aveugle	45 enfants (6 à 12 ans).	Ibuprofène (100mg/5ml) *vs* paracétamol (250mg/5ml) *vs* placebo, administré 5 heures avant l'extraction dentaire.	Evaluation de la douleur par l'échelle des 5 visages à 15 minutes, 1, 2, 3, 4, 5, 6 et 24 heures.	Douleur plus faible sous ibuprofène (p<0,05) comparativement au paracétamol à 15 minutes (p<0,001) et à 4 heures (p<0,009).	NP3
Bradley et al., 2007 (35)	ER (non infériorité)	159 enfants (12 à 16 ans).	Ibuprofène (400mg) *vs* paracétamol (1g) 1heure avant le traitement orthodontique et 6 heures après la dose initiale.	Evaluation de la douleur par questionnaire et échelle visuelle (Visual Analog Scales, 10 cm) à 2 heures, 6 heures, au coucher et à J1, J2, J3 et J7.	Ibuprofène est plus efficace sur la douleur évaluée à 2 heures jusqu'au coucher.	Absence de bras placebo.
O'Donnel et al., 2007 (38)	EC	210 enfants de 3 à 12 ans.	Diclofenac (25mg par voie rectale 1 à 2 minute(s) avant l'anesthésie générale) *vs* paracetamol (20mg/kg 30 minutes avant l'extraction dentaire) *vs* aucune analgésie.	Evaluation de la douleur par l'échelle des 6 visages (WBPS) 10-15 minutes au réveil.	L'AINS réduit significativement (p<0,001) la douleur comparativement au paracétamol et à l'absence d'analgésie.	NP3
Gazal et al., 2006 (37)	ECR	212 enfants de 2 à 12 ans.	Administration en pré-opératoire d'une extraction dentaire sous anesthésie générale de paracétamol seul à haute dose (20mg/kg) *vs* ibuprofène seul (5mg/kg) *vs* la combinaison des 2 (15 et 5	Evaluation de la douleur par l'échelle des 5 visages à 15 minutes en post-opératoire et par CHEOPS	L'ibuprofène et la combinaison ibuprofène/paracétamol sont significativement plus efficaces pour réduire la douleur que le	NP2

			mg/kg respectivement de paracétamol et d'ibuprofène) *vs* le groupe témoin avec du paracétamol à la dose usuelle (15mg/kg).		paracétamol seul à la dose usuelle ou à haute dose à 15 minutes en post-opératoire. Les scores de douleur sont plus importants chez les 2-7 ans que chez les 8-12 ans (p<0,05).	
Bird et al., 2007 (40)	ECR en double aveugle	33 adolescents de 9 à 19 ans.	Paracétamol (650mg) *vs* ibuprofène (400mg) administré 1 heure avant le traitement orthodontique.	Evaluation de la douleur par questionnaire (McGill Pain Questionnaire) et échelle visuelle (100 mm horizontal Visual Analog Scales).	Pas de différence significative entre les 2 prises en charge de la douleur.	NP3 Absence de bras placebo.
Salmassian et al., 2009 (39)	ECR	60 adolescents de 12 à 18 ans.	Paracétamol (600mg) *vs* ibuprofène (400mg) *vs* placebo administré.	Evaluation de la douleur par questionnaire et échelle visuelle (100 mm Visual Analog Scales).	Pas de différence significative entre les 3 groupes, ni selon le sexe quant à la prise en charge de la douleur.	NP3 Forte variabilité inter individuelle et intragroupe.

ECR : Essai contrôlé randomisé.

Tableau 7. Essais contrôlés randomisés évaluant l'efficacité de la codéine dans la prise en charge de la douleur en cas de traumatisme

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Drendel et al., 2009 (127) Etats-Unis	Essai contrôlé randomisé en double aveugle.	Patients âgés de 4 à 18 ans ayant un diagnostic radiographique de fracture du radius, de l'ulna ou de l'humérus.	- ibuprofène 10 mg/kg - paracétamol + codéine 1 mg/kg Toutes les 4 à 6 heures, pendant 3 jours au domicile à la sortie des urgences.	Résultat principal : échec du traitement défini comme le recours à un antalgique de secours.	244 enfants : 128 ibuprofène, 116 paracétamol + codéine ibuprofène aussi efficace que codéine + paracétamol Plus d'effets secondaires dans le groupe codéine.	
Clark et al., 2007 (128) Canada	Essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle.	Enfants âgé de 6 à 17 ans consultant aux urgences pédiatriques pour une douleur musculosquelettique liée à un traumatisme (extrémités, dos ou cou) qui a eu lieu dans les 48 heures.	- paracétamol 15 mg/kg - ibuprofène 10 mg/kg - codéine 1 mg/kg	Résultat principal : EVA à T0 et T60 min après la prise d'antalgique.	336 patients randomisés : A 60 minutes, 100 patients analysés dans chaque groupe. Soulagement de la douleur (défini par EVA<3) significativement plus important avec ibuprofène et significativement plus de patients (52 %) (p<0,001) ont une antalgie efficace soit un score de douleur < 3 *vs* 40 % dans le groupe codéine et 36 % dans le groupe paracétamol.	48 % des patients ont une EVA>3/10 à 60 minutes suggérant la nécessité de ne pas utiliser l'ibuprofène en monothérapie.
Friday, 2009 (129) Etats-Unis	Essai clinique contrôlé randomisé.	Enfants de 5 à 17 ans aux urgences pédiatriques présentant une douleur suite à un traumatisme d'un membre avec un score de douleur initial ≥ 5/10 (*Color Analog*	- paracétamol + codéine (1 mg/kg maxi 60 mg) - ibuprofène (10 mg/kg, maxi 400 mg)	Résultat principal = différence entre les deux groupes du score de douleur à 0 et à 40 minutes après la prise d'antalgique.	68 enfants randomisés : 64 analysés : 32 codéine/34 ibuprofène. Pas de différence significative dans les scores de douleur initiaux, ni à 40 minutes.	

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
		Scale).				
Le May et al., 2013 (130) Canada	Essai contrôlé randomisé en double aveugle.	Enfants de 7 à 18 ans ayant présenté un traumatisme musculosquelettique d'un membre dans les 72 heures avec une EVA>3/10.	- ibuprofène 10 mg/kg maxi 600 mg et codéine 1 mg/kg maxi 60 mg - ibuprofène seul 10 mg/kg maxi 600 mg et placebo	Résultat principal : différence de score de douleur moyen entre T 90 min et T0.	81 patients : (40/41). Pas de différence significative entre les deux groupes. Dans chaque groupe diminution significative de la douleur.	

Tableau 8. Recommandations internationales relatives au diagnostic et à la prise en charge de l'otite moyenne aiguë (OMA) et de la rhinosinusite aiguë chez l'enfant

Auteur, année, référence, pays	Titre - Méthode	Recherche systématique de la littérature	Population	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
Siddiq et al.,2014 (57) ROYAUME-UNI	The diagnosis and management of acute otitis media: American Academy of Pediatrics Guidelines 2013.	Non Comparaison reco AAP 2013, NICE 2008 +/- SIGN 2003.	Enfant de 6 mois à 12 ans.	Oui	Non	R : non V : non
Kitamura et al., 2014 (58) JAPON	Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and management of acute otitis media (AOM) in children in Japan - 2013 update.	Oui	Enfant de moins de 15 ans.	Oui	Oui	R : oui V : oui
Lieberthal et al., 2013 (59) ETATS-UNIS	The diagnosis and management of acute otitis media.	Oui détaillée	Enfant de 6 mois à 12 ans incluant l'OMA	Oui	Oui	R : oui V : oui

Auteur, année, référence, pays	Titre - Méthode	Recherche systématique de la littérature	Population	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
			récurrente.			
Del Castillo Martin et al., 2012 (131) ESPAGNE	Consensus document on the aetiology, diagnosis and treatment of acute otitis media.	Non	Enfants moins de 2 mois, à plus de 2 ans (distinction sur la durée de traitement).	Oui	Non	Non
Lopardo et al., 2012 (132) ARGENTINE	Consensus guidelines for the management of upper respiratory tract infections.	Oui mais non détaillé.	Adultes et enfants.	Oui	Oui	NS
Marchisio et al., 2010 (133) ITALIE	Acute otitis media : From diagnosis to prevention. Summary of the Italian guideline.	Oui Mais non détaillée.	Enfants de 2 mois à 12 ans.	Oui	Oui	R : oui V : oui
NICE, 2008 (134) ROYAUME-UNI	Respiratory tract infections – antibiotic prescribing. Prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care.	Oui	Enfants de 3 mois à 16 ans.	Non	Oui	R : oui V : oui
Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN), 2003 (60) ECOSSE	Diagnosis and management of childhood otitis media in primary care.	Oui	Enfants	Oui	Oui	R : oui V : oui
Wald, 2013 (61) ETATS-UNIS	Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years.	Oui	Enfants de 1 à 18 ans.	Oui	Oui	Oui

Auteur, année, référence, pays	Titre - Méthode	Recherche systématique de la littérature	Population	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
	Mise à jour des recommandations de 2001 de l'American Academy of Pediatrics.					
Martinez, 2013 (65) ESPAGNE	Consensus document on the aetiology, diagnosis and treatment of sinusitis.	NS	Enfants.	Oui	NS	NS
Chow, 2012 (62) ETATS-UNIS	IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. Recommandations de la société Américaine de maladies infectieuses (Infectious Diseases Society of America).	Oui	Enfants et adultes.	Oui	Oui	Oui
Esposito, 2008 (63) ITALIE	Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and subacute rhinosinusitis in children. Recommandations de la SIP société italienne de pédiatrie.	Oui	Enfants âgés de plus de 1 an.	Oui	Oui	NS
Blomgren, 2005 (64) FINLANDE	Acute sinusitis: Finnish clinical practice guidelines. Recommandations de la société finlandaise d'ORL.	NS	Adultes et enfants âgés de plus de 1 an.	Oui	NS	NS

Tableau 9. Analyse de la qualité méthodologique des recommandations internationales concernant la prise en charge de la douleur en cas de pharyngite

Auteur, année, référence, pays	Titre - Méthode	Recherche systématique de la littérature	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
Shulman et al., 2012 (66) Etats-Unis	Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America.	Oui	Oui	Oui	R : oui V : oui
Pelucchi et al., 2012 (135) Europe	Guideline for the management of acute sore throat.	Oui adultes et enfants.	Oui Grade I A Paracétamol ou ibuprofène.	Oui	R : oui V : oui
Chiappini et al., 2012 (136) Italie	Management of acute pharyngitis in children: summary of the Italian National Institute of Health guidelines.	Oui	Oui Grade I A Paracétamol ou ibuprofène.	Oui	R : oui V : oui
Lopardo et al., 2012 (132) Argentine	Consensus guidelines for the management of upper respiratory tract infections.	Oui non détaillée	Oui Grade B II Paracétamol et AINS.	Oui	R : oui V : non

Tableau 10. Qualité méthodologique et messages clés des recommandations internationales et revues de la littérature sur la prise en charge de la douleur chronique en général et spécifiquement sur la prise en charge de la douleur cancéreuse et non cancéreuse

Auteur, année, référence, pays	Titre	Recherche systématique de la littérature	Messages clés	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
Douleurs chroniques cancéreuses						
Hanks, 2001 (137) Royaume-Uni Traduction française des recommandations de l'EAPC à partir du Br J of Cancer 2001	Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC Recommendations.	Non	La morphine est l'opioïde à utiliser en première intention pour traiter la douleur modérée ou sévère du cancer (grade C).	Oui (Agency for Healthcare Policy and Research, USA).	NS	NS
European Association for Palliative Care (EAPC) (75) Version actualisée des recommandations EAPC	Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain.	Oui	Concernant la codéine : pour les patients avec douleur faible à modérée, résistante au palier 1, la codéine ou le tramadol peuvent être associés OU de petites doses de morphine orale (faible grade).	Méthode GRADE.	Oui	Oui
Spanish Society of Medical Oncology (SEOM), 2012 (77)	Treatment of cancer pain. Recommandations for clinical practice.	Non	Pour les douleurs modérées, la codéine ou le tramadol peuvent être utilisées (grade C).	Oui	NS	NS
Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer	Recommandations pour la pratique clinique : SOR pour l'évaluation de la	Oui	Pas de partie pédiatrique (SOR pédiatrique pour l'évaluation de la douleur mais pas pour le traitement). Les opioïdes faibles sont utilisés dans les douleurs d'intensité	Oui	Oui	Oui

(FNCLCC), 2006 (138) Validation de la dernière mise à jour : septembre 2003	douleur chez l'adulte et l'enfant atteints d'un cancer (mise à jour)		modérée.il n'existe pas de critère absolu de choix préférentiel entre la codéine et le tramadol. L'utilisation de la morphine orale doit être précoce en cas de douleur résistante aux autres traitements. Il ne faut pas perdre de temps à administrer des thérapeutiques timorées et insuffisantes.			
The Cochrane Collaboration Straube, 2014 (79)	Codeine, alone and with paracetamol, for cancer pain	oui	Méta-analyse impossible du fait de la faible quantité de données. Aucune étude en pédiatrie.	NA	NA	NA
Ambrosio, 2003 (139)	SIAARTI recommandations on the assessment and treatment of chronic cancer pain	NS	Critique et adaptation des recommandations OMS par un groupe d'experts italiens La population pédiatrique est évoquée dans le texte. Les molécules utilisables sont citées (dont la codéine pour les douleurs modérées, résistantes au palier 1), mais sans revue de littérature ni recommandation précise	Non	NS	NS
Douleurs chroniques non cancéreuses						
Douleurs neuropathiques						
Moulin, 2015(74)	Pharmacological management of chronic neuropathic pain : revised consensus statement from the Canadian Pain Society.	Oui	Pas d'indication de la codéine dans ce type de douleurs. En première intention : gabapentinoïdes, antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline ; tramadol et opioïdes à libération contrôlée recommandés en deuxième intention pour la douleur modérée à grave.	Oui	oui	oui
Fournier-Charriere, 2011 (73)	Prise en charge des douleurs neuropathiques chez l'enfant : recommandations de	Oui	Les douleurs neuropathiques : pas d'indication de la codéine dans ce type de douleurs. Monothérapie en première intention (amitriptyline ou gabapentine) ; en cas d'échec ou dans les douleurs à	Accord d'experts	Oui (*)	Oui (*)

	bonne pratique clinique.		composante nociceptie associée, autres molécules possibles (cancer ou post-opératoire) : morphine ou tramadol.			
Douleurs musculo-squelettiques						
Schnitzer, 2006 (95)	Update on guidelines for the treatment of chronic musculoskeletal pain.	NS	Pour les douleurs prolongées d'arthrose/arthrite chez les sujets jeunes, le tramadol est recommandé.			
Recommandations générales sur la prise en charge de la douleur chronique						
Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), 2010 (85)	ICSI releases guidelines on chronic pain assessment and management.	NS	Chez des patients sélectionnés, la méthadone et le tramadol peuvent être plus efficaces que d'autres opioïdes dans le traitement de la douleur neuropathique.	Oui	Oui	NS
Ho, 2013 (91)	Evidence-based guidelines on the use of opioids in chronic non-cancer-pain. A consensus statement by the Pain Association of Singapore Task Force.	Oui	Texte ne concernant pas spécifiquement l'enfant. Morphiniques non recommandés en première intention dans les douleurs chroniques non cancéreuses. Eventuellement en deuxième intention, en courte durée (<1 an) et avec approche multimodale.	Faible grade.	Oui	NS
Raff, 2014 (86)	South African guideline for the use of chronic opioid therapy for chronic non-cancer pain.	Non	Morphiniques à réserver à des patients sélectionnés attentivement, et toujours en deuxième intention ; codéine ou tramadol pour les douleurs modérées, morphine pour les douleurs intenses ou les échecs des paliers 2. Attention aux abus chez les adolescents.	Non	Panel de médecins experts	Non
Colvin, 2014 (93) *Scottish Intercollegiate*	Managing chronic pain : a clinical challenge : new SIGN guidelines	Oui	Pédiatrie exclue. Un seul essai randomisé contrôlé de bon niveau. Quatre études mettant en évidence une efficacité des	Oui	Oui	Oui

Guideline Network (SIGN)	provide a practical evidence-based approach and identify research gaps.		morphiniques oraux à six mois, mais avec de nombreuses sorties d'essai. Pas de preuve en faveur d'un morphinique ou d'un autre.			
Cheung, 2014 (92)	Chronic opioid therapy for chronic non-cancer pain : a review and comparison of treatment guidelines.	Oui	Revue critique de recommandations de 7 recommandations : les morphiniques ne sont pas recommandés en première intention. S'ils sont utilisés, le prescripteur doit être vigilant, évaluer la réponse, les effets indésirables et les risques d'abus.	Faible grade.	NS	NS
American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP), 2012 (89)	Guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain.	Oui	L'efficacité des morphiniques est prouvée dans les douleurs aiguës, les études manquent dans les douleurs chroniques ; une étude d'efficacité de la codéine dans les douleurs rhumatologiques chroniques avec des doses stables dans le temps.	Oui (analyse de l'évidence selon les critères de l'United States Preventive Services Task Force (USPSTF).	Oui	Oui
Kahan 2011 (87, 88)	Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic non cancer pain ; part 1 general population ; part 2 special population.	Oui	La prescription de morphiniques au long cours pour les adolescents sera réservée aux douleurs somatiques intenses ou neuropathiques.	Accord d'experts	Oui	Non
Subera, 2014 (94)	Opioid prescribing guidelines for Oklahoma health care providers in the office-based setting.	NS	Les morphiniques seront prescrits après échec des autres traitements, après évaluation du risque d'abus, en utilisant un programme de suivi et un programme écrit et signé de traitement ; en cas de traitement prolongé, un deuxième avis serait utile.	Non	NS	NS

(*) Travail issu du développement des données recueillies pour la rédaction du chapitre « douleur neuropathique » des « recommandations de bonne pratique : traitement médicamenteux de la douleur aiguë et chronique chez l'enfant » de l'AFSSAPS (11).
NS : non spécifié ; NA : non applicable.

Références

1. Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC). Médicaments contenant du diclofénac, de l'hydroxyéthylamidon, de la codéine (pour l'enfant) et solutions pour nutrition parentérale pour prématurés : Avis et recommandations du PRAC : PRAC; 2013.

2. Madadi P, Koren G. Pharmacogenetic insights into codeine analgesia: implications to pediatric codeine use. Pharmacogenomics 2008;9(9):1267-84.

3. World Health Organization. WHO Guidelines on the Pharmacological Treatment of Persisting Pain in Children with Medical Illnesses. Geneva: WHO; 2012. http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241548120_Guidelines.pdf

4. 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(23):2155-7.

5. Goldman JL, Baugh RF, Davies L, Skinner ML, Stachler RJ, Brereton J, *et al.* Mortality and major morbidity after tonsillectomy: etiologic factors and strategies for prevention. Laryngoscope 2013;123(10):2544-53.

6. MacDonald N, MacLeod SM. Has the time come to phase out codeine? CMAJ 2010;182(17):1825.

7. Tremlett M, Anderson BJ, Wolf A. Pro-con debate: is codeine a drug that still has a useful role in pediatric practice? Paediatr Anaesth 2010;20(2):183-94.

8. Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Guidance for the administration of codeine and alternative opioid analgesics in children. London: APA; 2013. http://www.apagbi.org.uk/sites/default/files/images/Codeine_Nov2013.pdf

9. Tremlett MR. Wither codeine? Paediatr Anaesth 2013;23(8):677-83.

10. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Evaluation et stratégies de prise en charge de la douleur aiguë en ambulatoire chez l'enfant de 1 mois à 15 ans. Saint-Denis La Plaine: ANAES; 2000. http://www.pediadol.org/IMG/pdf/ANAES_prise_en_charge_douleur_aigue.pdf

11. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Prise en charge de la douleur aiguë et chronique chez l'enfant Saint-Denis: AFSSAPS; 2009.

12. Jerome J, Solodiuk JC, Sethna N, McHale J, Berde C. A single institution's effort to translate codeine knowledge into specific clinical practice. J Pain Symptom Manage 2014;48(1):119-26.

13. Cheng J, Sobol S. Despite warnings, some graduating otolaryngology residents planning to use codeine for posttonsillectomy pain control. Otolaryngol Head Neck Surg 2013;148(2):356-7.

14. Friedrichsdorf SJ, Postier A, Eull D, Weidner C, Foster L, Gilbert M, *et al.* Pain outcomes in a US children's hospital: A prospective cross-sectional survey. Hosp Pediatr 2015;5(1):18-26.

15. Carter B, Hawcutt DB, Arnott J. The restrictions to the use of codeine and dilemmas about safe alternatives. J Child Health Care 2013;17(4):335-7.

16. Schnabel A, Reichl SU, Meyer-Frießem C, Zahn PK, Pogatzki-Zahn E. Tramadol for postoperative pain treatment in children (Review). Cochrane Database of Systematics Reviews 2015;3:CD009574.

17. Fenlon S, Somerville N. Comparison of codeine phosphate and morphine sulphate in infants undergoing cleft palate repair. Cleft Palate Craniofac J 2007;44(5):528-31.

18. Société française d'anesthésie réanimation. Recommandations formalisées d'experts 2008. Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant. Ann Fr Anesth Reanim 2008;27(12):1035-41.

19. Société française d'anesthésie réanimation. Expert panel guidelines (2008). Postoperative pain management in adults and children. SFAR Committees on Pain and Local Regional Anaesthesia and on Standards. Ann Fr Anesth Reanim 2009;28(4):403-9.

20. Howard R, Carter B, Curry J, Morton N, Rivett K, Rose M*, et al.* Postoperative pain. Paediatr Anaesth 2008;18 Suppl 1:36-63.

21. Association of Paediatric Anaesthesists of Great Britain and Ireland. Good practice in postoperative and procedural pain management, 2nd edition. Paediatr Anaesth 2012;22 (Suppl 1):1-79.

22. Savoia G, Alampi D, Amantea B, Ambrosio F, Arcioni R, Berti M*, et al.* Postoperative pain treatment SIAARTI Recommendations 2010. Short version. Minerva Anestesiol 2010;76(8):657-67.

23. American Society of Anesthesiologists. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting. Anesthesiology 2012;116(2):248-73.

24. Société française d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie de la face et du cou, Association française de chirurgie ambulatoire, Société française d'anesthésie et de réanimation. Prise en charge de la douleur dans le cadre de l'amygdalectomie chez l'enfant et chez l'adulte. Texte long. Paris: SFORL; 2014.

25. Orliaguet G, Hamza J, Couloigner V, Denoyelle F, Loriot MA, Broly F*, et al.* A case of respiratory depression in a child with ultrarapid CYP2D6 metabolism after tramadol. Pediatrics 2015;135(3):e753-5.

26. 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(9):1472-6.

27. Bedwell JR, Pierce M, Levy M, Shah RK. Ibuprofen with acetaminophen for postoperative pain control following tonsillectomy does not increase emergency department utilization. Otolaryngol Head Neck Surg 2014;151(6):963-6.

28. Kelly LE, Sommer DD, Ramakrishna J, Hoffbauer S, Arbab-Tafti S, Reid D*, et al.* Morphine or Ibuprofen for post-tonsillectomy analgesia: a randomized trial. Pediatrics 2015;135(2):307-13.

29. Park SK, Kim J, Kim JM, Yeon JY, Shim WS, Lee DW. Effects of oral prednisolone on recovery after tonsillectomy. Laryngoscope 2015;125(1):111-7.

30. Ericsson E, Brattwall M, Lundeberg S. Swedish guidelines for the treatment of pain in tonsil surgery in pediatric patients up to 18 years. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2015;79(4):443-50.

31. Stewart DW, Ragg PG, Sheppard S, Chalkiadis GA. The severity and duration of postoperative pain and analgesia requirements in children after tonsillectomy, orchidopexy, or inguinal hernia repair. Paediatr Anaesth 2012;22(2):136-43.

32. Saeed A, Khan AR, Lee V, Aslam A, Brain J, Williams MP*, et al.* Pain management for unilateral orchidopexy in children: an effective regimen. World J Surg 2009;33(3):603-6.

33. American Academy of Pediatrics. Male circumcision. Pediatrics 2012;130(3):e756-85.

34. O'Conner-Von S, Turner HN. American Society for Pain Management Nursing (ASPMN) position statement: male infant circumcision pain management. Pain Manag Nurs 2013;14(4):379-82.

35. Bradley RL, Ellis PE, Thomas P, Bellis H, Ireland AJ, Sandy JR. A randomized clinical trial comparing the efficacy of ibuprofen and paracetamol in the control of orthodontic pain. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2007;132(4):511-7.

36. Baygin O, Tuzuner T, Isik B, Kusgoz A, Tanriver M. Comparison of pre-emptive ibuprofen, paracetamol, and placebo administration in reducing post-operative pain in primary tooth extraction. Int J Paediatr Dent 2011;21(4):306-13.

37. Gazal G, Mackie IC. A comparison of paracetamol, ibuprofen or their combination for pain relief following extractions in children under general anaesthesia: a randomized controlled trial. Int J Paediatr Dent 2007;17(3):169-77.

38. O'Donnell A, Henderson M, Fearne J, O'Donnell D. Management of postoperative pain in children following extractions of primary teeth under general anaesthesia: a comparison of paracetamol, Voltarol and no analgesia. Int J Paediatr Dent 2007;17(2):110-5.

39. Salmassian R, Oesterle LJ, Shellhart WC, Newman SM. Comparison of the efficacy of ibuprofen and acetaminophen in controlling pain after orthodontic tooth movement. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2009;135(4):516-21.

40. Bird SE, Williams K, Kula K. Preoperative acetaminophen vs ibuprofen for control of pain after orthodontic separator placement. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2007;132(4):504-10.

41. Ashley PF, Parekh S, Moles DR, Anand P, Behbehani A. Preoperative analgesics for additional pain relief in children and adolescents having dental treatment. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;9:CD008392.

42. Hersh EV, Kane WT, O'Neil MG, Kenna GA, Katz NP, Golubic S*, et al.* Prescribing recommendations for the treatment of acute pain in dentistry. Compend Contin Educ Dent 2011;32(3):22, 4-30; quiz 1-2.

43. College of Emergency Medicine. Management of pain in children. London: CEM; 2013.

44. Savoia G, Coluzzi F, Di Maria C, Ambrosio F, Della Corte F, Oggioni R*, et al.* Italian Intersociety Recommendations (SIAARTI, SIMEU, SIS 118, AISD, SIARED, SICUT, IRC) on Pain Management in the Emergency Setting. Minerva Anestesiol 2014.

45. Fein JA, Zempsky WT, Cravero JP. Relief of pain and anxiety in pediatric patients in emergency medical systems. Pediatrics 2012;130(5):e1391-405.

46. Shepherd M, Aickin R. Paracetamol versus ibuprofen: a randomized controlled trial of outpatient analgesia efficacy for paediatric acute limb fractures. Emerg Med Australas 2009;21(6):484-90.

47. Charney RL, Yan Y, Schootman M, Kennedy RM, Luhmann JD. Oxycodone versus codeine for triage pain in children with suspected forearm fracture: a randomized controlled trial. Pediatr Emerg Care 2008;24(9):595-600.

48. Neri E, Maestro A, Minen F, Montico M, Ronfani L, Zanon D*, et al.* Sublingual ketorolac versus sublingual tramadol for moderate to severe post-traumatic bone pain in children: a double-blind, randomised, controlled trial. Arch Dis Child 2013;98(9):721-4.

49. Poonai N, Paskar D, Konrad SL, Rieder M, Joubert G, Lim R*, et al.* Opioid analgesia for acute abdominal pain in children: A systematic review and meta-analysis. Acad Emerg Med 2014;21(11):1183-92.

50. Koller DM, Myers AB, Lorenz D, Godambe SA. Effectiveness of oxycodone, ibuprofen, or the combination in the initial management of orthopedic injury-related pain in children. Pediatr Emerg Care 2007;23(9):627-33.

51. Sharwood LN, Babl FE. The efficacy and effect of opioid analgesia in undifferentiated abdominal pain in children: a review of four studies. Paediatr Anaesth 2009;19(5):445-51.

52. Faucher L, Furukawa K. Practice guidelines for the management of pain. J Burn Care Res 2006;27(5):659-68.

53. European Burns Association. European practice guidelines for burn care. 's-Hertogenbosch: EBA; 2013. http://euroburn.org/documents-2/guidelines/

54. Rosenfeld RM, Schwartz A, Cannon CR, Roland PS, Simon GR. Clinical practice guideline: acute otitis externa. Otolaryngol Head Neck Surg 2014;150(1 Suppl):S1-24.

55. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Antibiotherapie locale en ORL. Saint-Denis : AFSSAPS; 2004. http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/2004-atb-locale-ORL-recos-afssaps.pdf

56. Martin C. Traitement des otites externes bactériennes non compliquées (OEBNC) par les gouttes auriculaires. Paris: SFORL; 2009.

57. Siddiq S, Grainger J, Prentice P. The diagnosis and management of acute otitis media: American Academy of Pediatrics Guidelines 2013. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2014.

58. Kitamura K, Iino Y, Kamide Y, Kudo F, Nakayama T, Suzuki K*, et al.* Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and management of acute otitis media (AOM) in children in Japan - 2013 update. Auris Nasus Larynx 2015;42(2):99-106.

59. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA*, et al.* The diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics 2013;131(3):e964-99.

60. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of childhood otitis media in primary care. Edinburgh: SIGN; 2003.

61. Wald ER, Applegate KE, Bordley C, Darrow DH, Glode MP, Marcy SM, *et al.* Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. Pediatrics 2013;132(1):e262-80.

62. Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJC, Hicks LA, *et al.* IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. Clin Infect Dis 2012;54(8):e72-e112.

63. Esposito S, Principi N. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and subacute rhinosinusitis in children. J Chemother 2008;20(2):147-57.

64. Blomgren K, Alho OP, Ertama L, Huovinen P, Korppi M, Mäkelâ M, *et al.* Acute sinusitis: Finnish clinical practice guidelines. Scand J Infect Dis 2005;37(4):245-50.

65. Martinez Campos L, Albañil Ballesteros R, de la Flor Bru J, Piñeiro Pérez R, Cervera J, Baquero Artigao F, *et al.* Documento de consenso sobre etiología, diagnóstico y tratamiento de la sinusitis. Rev Pediatr Aten Primaria 2013;15:203-18.

66. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, *et al.* Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2012;55(10):e86-102.

67. Harris DJ, Eilers J, Harriman A, Cashavelly BJ, Maxwell C. Putting evidence into practice®: evidence-based interventions for the management of oral mucositis. Clin J Oncol Nurs 2008;12(1):141-52.

68. Glenny AM, Gibson F, Auld E, Coulson S, Clarkson JE, Craig JV, *et al.* The development of evidence-based guidelines on mouth care for children, teenagers and young adults treated for cancer. Eur J Cancer 2010;46(8):1399-412.

69. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, *et al.* MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer 2014;120(10):1453-61.

70. Franclin A. Quelle a été la place de la codéine dans la prise en charge de la douleur chez les enfants atteints de stomatites vésiculo-bulleuses ? [Thèse] Kremlin-Bicêtre: Paris sud; 2015.

71. de Suremain N, Franclin A, Courtois E, Fratta A, Lafaille C, Guedj R, *et al.* De la morphine pour une gingivostomatite ? Expérience d'un service d'urgence pédiatrique. 21e Journées La douleur de l'enfant. Quelles réponses ? 10-12 décembre 2014 UNESCO [En ligne]. Paris 2014. http://pediadol.org/IMG/pdf/U2014_NdS.pdf

72. Haute Autorité de Santé. Douleur chronique : les aspects organisationnels. Le point de vue des structures spécialisées. Synthèse. . Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/synthese_douleur_chronique_aspects_organisationnels.pdf

73. Fournier-Charrière E, Marec-Berard P, Schmitt C, Delmon P, Ricard C, Rachieru P. Prise en charge des douleurs neuropathiques chez l'enfant: recommandations de bonne pratique clinique. Arch Pediatr 2011;18(8):905-13.

74. Moulin DE, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, *et al.* Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. Pain Res Manag 2014;19(6):328-35.

75. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, *et al.* Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol 2012;13(2):e58-68.

76. Zernikow B, Smale H, Michel E, Hasan C, Jorch N, Andler W. Paediatric cancer pain management using the WHO analgesic ladder--results of a prospective analysis from 2265 treatment days during a quality improvement study. Eur J Pain 2006;10(7):587-95.

77. Virizuela JA, Escobar Y, Cassinello J, Borrega P. Treatment of cancer pain: Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) recommendations for clinical practice. Clin Transl Oncol 2012;14(7):499-504.

78. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandations pour

l'évaluation de la douleur chez l'adulte et l'enfant atteints d'un cancer (mise à jour) Paris: FNCLCC; 2003. http://www.pediadol.org/IMG/pdf/TT_DOU_Evaluation_int.pdf

79. Straube C, Derry S, Jackson KC, Wiffen PJ, Bell RF, Strassels S, *et al.* Codeine, alone and with paracetamol (acetaminophen), for cancer pain (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2014;9:CD006601.

80. Ishizaki Y, Yasujima H, Takenaka Y, Shimada A, Murakami K, Fukai Y, *et al.* Japanese clinical guidelines for chronic pain in children and adolescents. Pediatr Int 2012;54(1):1-7.

81. Wisconsin Medical Society. Guidelines for the assessment and management of chronic pain. WMJ 2004;103(3):13-42.

82. Rosenau AM. Guidelines for opioid prescription: the devil is in the details. Ann Intern Med 2013;158(11):843-4.

83. Franklin GM. Opioids for chronic noncancer pain: a position paper of the American Academy of Neurology. Neurology 2014;83(14):1277-84.

84. Rolfs RT, Johnson E, Williams NJ, Sundwall DN. Utah clinical guidelines on prescribing opioids for treatment of pain. J Pain Palliat Care Pharmacother 2010;24(3):219-35.

85. Institute for Clinical Systems Improvement, Lambert M. ICSI releases guideline on chronic pain assessment and management. Am Fam Physician 2010;82(4):434-9.

86. Raff M, Crosier J, Eppel S, Meyer H, Sarembock B, Webb D. South African guideline for the use of chronic opioid therapy for chronic non-cancer pain. S Afr Med J 2014;104(1 Suppl 1):78-89.

87. Kahan M, Mailis-Gagnon A, Wilson L, Srivastava A. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain: clinical summary for family physicians. Part 1: general population. Can Fam Physician 2011;57(11):1257-66, e407-18.

88. Kahan M, Wilson L, Mailis-Gagnon A, Srivastava A. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain: clinical summary for family physicians. Part 2: special populations. Can Fam Physician 2011;57(11):1269-76, e419-28.

89. American Society of Interventional Pain Physicians, Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Balog CC, Benyamin RM, *et al.* American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part I evidence assessment. Pain Physician 2012;15(3 Suppl):S1-65.

90. Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Balog CC, Benyamin RM, Boswell MV, *et al.* American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part 2 guidance. Pain Physician 2012;15(3 Suppl):S67-116.

91. Ho KY, Chua NHL, George JM, Yeo SN, Main NB, Choo CY, *et al.* Evidence-based guidelines on the use of opioids in chronic non-cancer pain. A consensus statement by the Pain Association of Singapore Task Force. Ann Acad Med Singapore 2013;42(3):138-52.

92. Cheung CW, Qiu Q, Choi SW, Moore B, Goucke R, Irwin M. Chronic opioid therapy for chronic non-cancer pain: a review and comparison of treatment guidelines. Pain Physician 2014;17(5):401-14.

93. Colvin LA, Stein A, Smith BH. Managing chronic pain: a clinical challenge: new SIGN guidelines provide a practical evidence-based approach and identify research gaps. Br J Anaesth 2014;112(1):9-12.

94. Subera LE, Brandenburg MA, Doran-Redus A, Archer P. Opioid prescribing guidelines for Oklahoma health care providers in the office-based setting. J Okla State Med Assoc 2014;107(8):416-30.

95. Schnitzer TJ. Update on guidelines for the treatment of chronic musculoskeletal pain. Clin Rheumatol 2006;25 Suppl 1:S22-9.

96. Haute Autorité de Santé. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent. Saint-Denis la Plaine: HAS; 2010. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/ald_10_pnds_drepano_enfant_web.pdf

97. Jerrell JM, Tripathi A, Stallworth JR. Pain management in children and adolescents with sickle cell disease. Am J Hematol 2011;86(1):82-4.

98. Meremikwu MM, Okomo U. Sickle cell disease. Clin Evid 2011;2011.

99. Mousa SA, Al Momen A, Al Sayegh F, Al Jaouni S, Nasrullah Z, Al Saeed H*, et al.* Management of painful vaso-occlusive crisis of sickle-cell anemia: consensus opinion. Clin Appl Thromb Hemost 2010;16(4):365-76.

100. National Institute for Health and Clinical Excellence. Sickle cell acute painful episode: Management of an acute painful sickle cell episode in hospital. Manchester UK: NICE; 2012.

101. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH*, et al.* Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. JAMA 2014;312(10):1033-48.

102. Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G, Lucas C, Donnet A. Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. J Headache Pain 2014;15:2.

103. Annequin D, Tourniaire B. Migraine et céphalées de l'enfant et de l'adolescent. Arch Pédiatr 2014;12(5):624-9.

104. Furlan AD, Reardon R, Salach L. The opioid manager: a point-of-care tool to facilitate the use of the Canadian Opioid Guideline. J Opioid Manag 2012;8(1):57-61.

105. Behal De Groc F. Que savent les parents sur les antalgiques qu'ils donnent à leurs enfants et comment les utilisent-ils en automédication ? [Thèse] Paris: Paris 5 Descartes; 2013.

106. Fortier MA, MacLaren JE, Martin SR, Perret-Karimi D, Kain ZN. Pediatric pain after ambulatory surgery: where's the medication? Pediatrics 2009;124(4):e588-95.

107. Ashraf E, Ford L, Geetha R, Cooper S. Safety profile of ibuprofen suspension in young children. Inflammopharmacology 1999;7(3):219-25.

108. Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial. JAMA 1995;273(12):929-33.

109. Lesko SM, Mitchell AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. Pediatrics 1999;104(4):e39.

110. 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(3):489-506.

111. Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA*, et al.* Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Lancet 2013;382(9894):769-79.

112. Lands LC, Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for lung disease in cystic fibrosis (Reviews). Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;6:CD001505.

113. 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 2015;122(1).

114. Kanabar D. A practical approach to the treatment of low-risk childhood fever. Drugs R D 2014;14(2):45-55.

115. Grimaldi-Bensouda L, Abenhaim L, Michaud L, Mouterde O, Jonville-Bera AP, Giraudeau B*, et al.* Clinical features and risk factors for upper gastrointestinal bleeding in children: a case-crossover study. Eur J Clin Pharmacol 2010;66(8):831-7.

116. Rollason V, Samer CF, Daali Y, Desmeules JA. Prediction by pharmacogenetics of safety and efficacy of non-steroidal anti- inflammatory drugs: a review. Curr Drug Metab 2014;15(3):326-43.

117. Beaver WT, Feise GA, Robb D. Analgesic effect of intramuscular and oral nalbuphine in postoperative pain. Clin Pharmacol Ther 1981;29(2):174-80.

118. Gal TJ, DiFazio CA, Moscicki J. Analgesic and respiratory depressant activity of nalbuphine: a comparison with morphine. Anesthesiology 1982;57(5):367-74.

119. Okun R. Analgesic effects of oral nalbuphine and codeine in patients with postoperative pain. Clin Pharmacol Ther 1982;32(4):517-24.

120. Forbes JA, Kolodny AL, Chachich BM, Beaver WT. Nalbuphine, acetaminophen, and their combination in postoperative pain. Clin Pharmacol Ther 1984;35(6):843-51.

121. Kay B, Lindsay RG, Mason CJ, Healy TE. Oral nalbuphine for the treatment of pain after dental extractions. Br J Anaesth 1988;61(3):313-7.

122. Aitkenhead AR, Lin ES, Achola KJ. The pharmacokinetics of oral and intravenous nalbuphine in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol 1988;25(2):264-8.

123. Jaillon P, Gardin ME, Lecocq B, Richard MO, Meignan S, Blondel Y*, et al.* Pharmacokinetics of nalbuphine in infants, young healthy volunteers, and elderly patients. Clin Pharmacol Ther 1989;46(2):226-33.

124. Wang HJ, Hsiong CH, Ho ST, Lin MJ, Shih TY, Huang PW*, et al.* Commonly used excipients modulate UDP-glucuronosyltransferase 2b7 activity to improve nalbuphine oral bioavailability in humans. Pharm Res 2014;31(7):1676-88.

125. Schnabel A, Reichl SU, Zahn PK, Pogatzki-Zahn E. Nalbuphine for postoperative pain treatment in children (Review). Cochrane Database of Systematics Reviews 2014;7:CD009583.

126. Duey-Holtz AD, Collins SL, Hunt LB, Cromwell PF. Acute and non-acute lower extremity pain in the pediatric population: part II. J Pediatr Health Care 2012;26(3):216-30.

127. Drendel AL, Gorelick MH, Weisman SJ, Lyon R, Brousseau DC, Kim MK. A randomized clinical trial of ibuprofen versus acetaminophen with codeine for acute pediatric arm fracture pain. Ann Emerg Med 2009;54(4):553-60.

128. Clark E, Plint AC, Correll R, Gaboury I, Passi B. A randomized, controlled trial of acetaminophen, ibuprofen, and codeine for acute pain relief in children with musculoskeletal trauma. Pediatrics 2007;119(3):460-7.

129. Friday JH, Kanegaye JT, McCaslin I, Zheng A, Harley JR. Ibuprofen provides analgesia equivalent to acetaminophen-codeine in the treatment of acute pain in children with extremity injuries: a randomized clinical trial. Acad Emerg Med 2009;16(8):711-6.

130. Le May S, Gouin S, Fortin C, Messier A, Robert MA, Julien M. Efficacy of an ibuprofen/codeine combination for pain management in children presenting to the emergency department with a limb injury: a pilot study. J Emerg Med 2013;44(2):536-42.

131. Del Castillo Martín F, Baquero Artigao F, de la Calle Cabrera T, López Robles MV, Ruiz Canela J, Alfayate Miguelez S*, et al.* Documento de consenso sobre etiología, diagnóstico y tratamiento de la otitis media aguda. An Pediatr (Barc) 2012;77(5):345 e1-8.

132. Lopardo G, Calmaggi A, Clara L, Levy Hara G, Mykietiuk A, Pryluka D*, et al.* Consenso sobre diagnóstico y tratamiento de infecciones de vías respiratorias altas. Medicina 2012;72(6):484-94.

133. Marchisio P, Bellussi L, Di Mauro G, Doria M, Felisati G, Longhi R*, et al.* Acute otitis media: From diagnosis to prevention. Summary of the Italian guideline. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2010;74(11):1209-16.

134. National Institute for Health and Clinical Excellence. Respiratory tract infections antibiotic prescribing : Prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care. London: NICE; 2008.

135. Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, Little P*, et al.* Guideline for the management of acute sore throat. Clin Microbiol Infect 2012;18 Suppl 1:1-28.

136. Chiappini E, Principi N, Mansi N, Serra A, De Masi S, Camaioni A*, et al.* Management of acute pharyngitis in children: summary of the Italian National Institute of Health guidelines. Clin Ther 2012;34(6):1442-58 e2.

137. Hanks GW, de Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay HJ*, et al.* Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. Br J Cancer 2001;84(5):587-93.

138. Delorme T, Wood C, Bartaillard A, Pichard E, Dauchy S, Orbach D*, et al.* Recommandations pour la pratique clinique: Standards, Options et Recommandations pour l'evaluation de la douleur chez l'adulte et l'enfant atteints d'un cancer (mise a jour). Rapport abrégé. Bull Cancer 2004;91(5):419-30.

139. Ambrosio F, Paoletti F, Savoia G, Amantea B, Arcuri E, Avogaro F*, et al.* SIAARTI recommendations on the assessment and treatment of chronic cancer pain. Minerva Anestesiol 2003;69(9):697-716, 7-29.

Participants

► Groupe de travail

P Daniel Annequin, anesthésie, psychiatrie, Paris - président du groupe de travail

Dr Anne Gallo, Assistante Spécialiste des Hôpitaux, médecine générale / médecine de la douleur, Poissy - chargée de projet

Dr Barbara Tourniaire, pédiatre, Paris – chargée de projet

Mme Karine Petitprez, chef de projet HAS – SBPP, Saint-Denis

Dr Rémy Assathianny, pédiatre, Issy-les-Moulineaux

Pr Frédéric Aubrun, anésthésiste-réanimateur, Lyon

Dr Justine Avez-Couturier, pédiatre, Lille

Dr Sonia Ayari Khalfallah, pédiatre, Lyon

Pr Ricardo Carbajal, pédiatre, Paris

Dr Isabelle Constant, anésthésiste-réanimateur, Paris

Pr Christophe Dadure, anésthésiste-réanimateur, Montpellier

Dr Pascal Debord, pharmacien, Saint-Maurice

Pr Vianney Descroix, pharmacien, chirurgien-dentiste, Paris

Dr Catherine Devoldere, oncopédiatre, Amiens

Dr Clarisse Dibao-Dina, médecin généraliste, Amboise

Mme Estelle D'Ollone, pharmacien, Paris

Mme Françoise Galland, représentante d'usagers, Paris

M. Gabriel Heurtebize, évaluateur en pharmacovigilance-ANSM, Saint-Denis

Mme Sarah Koné, chef de projet HAS – SEM, Saint-Denis

Mme Nadège Maunoury, infirmière puericultrice, Talence

Pr Richard Nicollas*, ORL, Marseille

Dr François Pillon, pharmacien, Dijon

Mme Nathalie Richard, directrice adjointe ANSM, Saint-Denis

Dr Claude Rodier, médecin généraliste, Salies de Béarn

* cet expert endosse les recommandations de la fiche mémo hormis la proposition d'ibuprofène dans les pharyngites sévères.

► Parties prenantes

Les parties prenantes suivantes ont été consultées pour avis.

- Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD) *
- Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de la chirurgie de la Face et du Cou (SFORL)
- Société Française d'Anesthésie et Réanimation (SFAR) *
- Association des Anesthésistes-Réanimateurs Pédiatriques d'Expression Française (ADARPEF) *
- Société Française de Pédiatrie (SFP) *
- Association Française de Pédiatrie Ambulatoire (AFPA) *
- Société Française de Lutte contre les Cancers et les leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE)
- Société Française de médecine d'urgence (SFMU) *
- Association Dentaire Française (ADF) *
- Société française de stomatologie et de chirurgie maxillo faciale et chirurgie orale (SFSCMFCO)
- Société française de chirurgie orthopédique (Sofcot)
- Société française de neurologie (SFN)
- Société française de médecine physique et réadaptation (Sofmer)*
- Association Nationale des Puéricultrices (teurs) Diplomé(e)s et des Etudiants (ANPDE)

- Collège de Pharmacie d'Officine et de Pharmacie Hospitalière*
- Société française de pharmacologie et de thérapeutique (SFPT)
- Union des Associations familiales (UNAF)*
- Association Sparadrap
- Société nationale française de gastro-entérologie (SNFGE)
- Société française de rhumatologie (SFR)
- Société française d'hématologie (SFH)
- Société Française d'Etude et de Traitement des Brûlures (SFETB)
- Collège de médecine générale (CMG) *

* Cette partie prenante a rendu un avis officiel sur la fiche mémo.

► Les organismes institutionnels suivants ont été sollicités pour donner un avis sur la fiche mémo

- Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés *
- Régime social des indépendants
- Caisse centrale de la Mutualité sociale agricole
- Direction générale de la santé
- Direction générale de l'offre de soins*
- Direction de la sécurité sociale
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé *

* Cet organisme a rendu un avis officiel sur la fiche mémo.

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

Fiche descriptive

Titre	Prise en charge de la douleur chez l'enfant : alternatives à la codéine
Méthode de travail	Fiche mémo
Objectif(s)	Evaluer les alternatives à la codéine dans la prise en charge de la douleur aiguë et prolongée chez l'enfant
Patients ou usagers concernés	Enfants et adolescents
Professionnel(s) concerné(s)	Les professionnels concernés par la recommandation de bonne pratique sont : les anesthésistes-réanimateurs, les pédiatres (dont oncologues), les ORL, les infirmières, les puéricultrices, les kinésithérapeutes, les chirurgiens-dentistes et stomatologues, les médecins généralistes, les neurologues, les pharmaciens, les urgentistes, les médecins rééducateurs et les chirurgiens.
Demandeur	Cf. saisine de la DGS
Promoteur	Haute Autorité de Santé (HAS), service des bonnes pratiques professionnelles.
Financement	Fonds publics
Pilotage du projet	Coordination : Karine Petitprez, chef de projet, service des bonnes pratiques professionnelles de la HAS (chef de service : Dr Michel Laurence) Secrétariat : Mme Jessica Layouni
Recherche documentaire	Cf. Stratégie de recherche documentaire décrite en annexe 2 de l'argumentaire scientifique Réalisée par Mireille Cecchin, avec l'aide de Laurence Frigère (chef du service Documentation – Veille : Mme Frédérique Pagès)
Auteurs de l'argumentaire	Dr Barbara Tourniaire, pédiatre, Paris Dr Anne Gallo, médecin généraliste, Poissy
Participants	Organismes professionnels et associations de patients et d'usagers, groupe de travail (président : Pr Daniel Annequin, anesthésiste-réanimateur, Paris), groupe de lecture et autres personnes consultées : cf. liste des participants.
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS, consultables sur www.has-sante.fr. Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Avis de la Commission des stratégies de prise en charge Adoption par le Collège de la HAS janvier 2016
Actualisation	L'actualisation de la recommandation sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.
Autres formats	Argumentaire scientifique et synthèse de la recommandation de bonne pratique, téléchargeables sur www.has-sante.fr

~

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-santé.fr

© Haute Autorité de santé janvier 2016 – N° ISBN 978-2-11-139125-3