

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

Janvier 2016

Préambule

La codéine, antalgique de palier 2, était indiquée chez l'enfant à partir de 1 an dans les douleurs d'intensité modérée à intense ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques de palier 1 utilisés seuls. Les décès et événements indésirables graves rapportés après son administration, principalement en post-amygdalectomie, ont conduit l'ANSM à recommander en avril 2013 :

- de n'utiliser la codéine chez l'enfant de plus de 12 ans qu'après échec du paracétamol et/ou d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (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.

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, liés à une dépression respiratoire, sont survenus chez des enfants ayant cette dernière particularité.

Objectif

Le but de cette fiche mémo est de proposer des alternatives médicamenteuses à l'utilisation de la codéine dans la prise en charge de la douleur aiguë et prolongée chez l'enfant, dans les situations cliniques problématiques les plus fréquentes.

Ces recommandations n'abordent pas l'évaluation de la douleur en pédiatrie, les thérapies non médicamenteuses et la prise en charge de la douleur du nouveau-né.

Éducation des prescripteurs, des pharmaciens et des familles sur la douleur et ses traitements

- Elle est primordiale afin de garantir des conditions optimales de prise en charge de la douleur (sous-dosage fréquent des antalgiques en termes de posologie et de nombre de prises prescrites, faible nombre d'administrations par les familles malgré la douleur, plus rarement risque de surdosage, fausses croyances, etc.).
- Des documents d'information (sur les antalgiques, leur posologie, la durée et la fréquence d'administration, les précautions d'emploi, la surveillance à domicile et les moyens non médicamenteux) doivent être mis à disposition des prescripteurs, des pharmaciens et des familles. Le médecin traitant doit assurer le suivi de la prise en charge de la douleur.
- Il est rappelé que des moyens non médicamenteux, tels que l'information de l'enfant et de sa famille, la distraction, la relaxation, l'hypnose, etc., contribuent à la diminution de la douleur. La présence des parents est un facteur essentiel du soulagement et du sentiment de sécurité.

Alternatives à la codéine

- Aucune molécule « idéale » ne se démarque et le prescripteur doit au cas par cas s'adapter à la situation clinique (coprescription, atteinte centrale ou respiratoire, etc.) avec une attention particulière à la situation à risque que représente l'enfant souffrant de syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) sévère, surtout en post-amygdalectomie ou toute situation entraînant une obstruction des voies aériennes ou une dépression respiratoire.
- **Le paracétamol** en première intention est à réserver aux **douleurs faibles à modérées**.
- **L'ibuprofène est l'AINS à recommander en première intention en pédiatrie dans la plupart des douleurs aiguës modérées à intenses**. Le rapport de l'OMS de 2012 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* » et que « *l'ibuprofène a montré une efficacité supérieure à celle du paracétamol dans la douleur aiguë* ». Dans certaines situations comme la traumatologie et certaines douleurs postopératoires, les AINS ont montré une efficacité supérieure aux antalgiques de palier 2, voire 3, **contrairement à l'idée implicite induite par la classification de l'OMS en paliers**.
- **En cas d'insuffisance d'efficacité du paracétamol seul ou de l'ibuprofène seul, leur association, et non leur alternance, est recommandée** (cf. posologie précisée ci-après).
- **Le tramadol**, antalgique de palier 2, 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 intense d'emblée, ou 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 graves peuvent survenir.
- **La morphine orale** est recommandée dans la prise en charge des **douleurs intenses 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, car les flacons actuels avec compte-gouttes contiennent de grandes quantités de morphine. Les enfants doivent être surveillés par un soignant pendant 1 heure, en particulier après la première administration. De faibles doses doivent être proposées initialement (**0,1 mg/kg/prise**) **pour les enfants de moins de 1 an chez qui la surveillance sera renforcée**. Ces posologies faibles pourront aussi être utilisées devant des douleurs modérées.

Quelle sécurité d'emploi pour la prescription d'AINS ?

- **Prescrit aux posologies recommandées (20 à 30 mg/kg/j) par voie orale et pour une durée courte (48 à 72 heures), les effets indésirables des AINS sont rares**. D'après des études de cohortes portant sur plusieurs dizaines de milliers d'enfants, le profil de sécurité de l'ibuprofène est comparable à celui du paracétamol.
- En France, la peur de l'utilisation des AINS est importante et en grande partie infondée. **Seules certaines situations particulières doivent rester l'objet de précautions :**
 - en cas de varicelle, les AINS ne doivent pas être utilisés (même si aucun lien de causalité n'a pu être prouvé) ;
 - en cas d'infection pulmonaire ou ORL sévère, d'infection bactérienne sévère, d'infection cutanée ou des tissus mous (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 ou trouble de la coagulation, le prescripteur doit évaluer la balance bénéfice/risque ;
 - en cas de risque de déshydratation (pouvant favoriser une insuffisance rénale). **Une déshydratation doit être prévenue ou corrigée avant l'utilisation d'AINS.**
- **Comme le spécifient les RCP, les AINS sont contre-indiqués en cas :**
 - d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque sévère ;
 - d'antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS ;
 - d'hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébro-vasculaire ou autre hémorragie en évolution ;
 - d'ulcération gastro-duodénale.

Les effets indésirables le plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale (d'autant plus fréquents que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée).

Données pharmacologiques concernant les molécules alternatives à la codéine

		Posologie	Voie	Galénique	AMM
Palier 1	Paracétamol	60 mg/kg/j en 4 prises (max. 80 mg/kg/j)	Orale ou IV (non détaillée) Voie IR non recommandée du fait de sa mauvaise absorption	Comprimés, comprimés oro-dispersibles, gélules, sirop, sachets, ampoules IV et suppositoires	Dès la naissance
	Ibuprofène	20 à 30 mg/kg/j en 3 ou 4 prises (max. 400 mg/prise)	Orale	Comprimés, comprimés oro-dispersibles et sirop	3 mois
Palier 2	Tramadol	LI : 1 (à 2) mg/kg/prise toutes les 6 à 8 h ^(a) (max. 100 mg/prise) LP : 1 prise toutes les 12 h	Orale	Gouttes et comprimés	3 ans/gouttes 12 ans/comprimés LP 15 ans/comprimés LI
Palier 3	Morphine ^(b)	Posologie initiale de 0,2 mg/kg/prise 6 fois par jour (max. 20 mg) et de 0,1 mg/kg/prise pour les moins de 1 an Dose de charge ^(c) de 0,4 à 0,5 mg/kg (max. 20 mg)	Orale (voie IV non détaillée)	Comprimés et gélules LI, gouttes et pipettes monodoses détaillées ici (formes LP non détaillées)	Voie orale : 6 mois (usage hors AMM dès la naissance)

(a) : en LI posologie prescrite et augmentée en fonction de la douleur, en principe au maximum 400 mg/j ; (b) : doses initiales chez un enfant naïf de morphine, l'adaptation des posologies se fait ensuite selon la douleur avec des augmentations de 50 %/24 h (et jusqu'à 100 %/24 h pour des prescripteurs expérimentés), sans dosage maximal, la posologie à atteindre étant celle qui soulage la douleur sans entraîner d'effets indésirables gênants ; (c) : en cas de douleur très intense et en fonction de la situation clinique.

IV : intraveineuse ; IR : intrarectale ; LP : libération prolongée ; LI : libération immédiate

Données galéniques (non exhaustives)

→ Le tramadol est disponible en forme LI (délai d'action 30 à 60 min ; durée d'action 4 à 6 h) :

- flacon gouttes CONTRAMAL®, TOPALGIC® ; 1 goutte = 2,5 mg (flacon de 10 ml, contenant 1 g de tramadol, soit 400 gouttes) ;
- comprimés 50 ou 100 mg CONTRAMAL®, TOPALGIC®.

et en forme LP (délai d'action 2 à 4 h ; durée d'action 12 h) : comprimés 100 mg, 150 mg ou 200 mg CONTRAMAL LP®, TOPALGIC LP® et comprimés 50 mg, 100 mg, 150 mg ou 200 mg ZAMUDOL®.

→ La morphine est disponible en forme LI (délai d'action 30 à 60 min ; durée d'action 4 h) :

- en flacon avec compte-gouttes ORAMORPH® (AMM à partir de 6 mois) solution orale de 20 mg/ml ; 1 goutte = 1,25 mg (flacon de 20 ml contenant 400 mg de morphine soit 320 gouttes) ;
- en dosettes ORAMORPH® 10 mg/5 ml (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 SEVREDOL® 10 mg, 20 mg ;

et en forme LP (délai d'action 2 à 4 h ; durée d'action 12 h) : SKENAN LP® gélule ouvrable 10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg et 200 mg.

Propositions en cas de douleur aiguë chez l'enfant dans différentes situations cliniques à l'hôpital et au domicile^(a) (accord d'experts). Les situations de douleur aiguë induite par les soins ou requérant d'emblée de la morphine IV (telles que les brûlures étendues) sont exclues.

			Douleur modérée	Douleur intense
Douleur postopératoire	Amygdalectomie	sans SAOS	Association paracétamol-ibuprofène ^(b)	Association paracétamol-ibuprofène ^(b) + tramadol ou morphine orale
		pour SAOS		Réévaluer avec hospitalisation éventuelle pour analgésie morphinique en surveillance continue
	Hernie inguinale^(a)		Paracétamol	Avis spécialisé car douleur intense inhabituelle
	Orchidopexie^(a)		Association paracétamol-ibuprofène pendant 48 h, puis à la demande	
	Chirurgie du prépuce^(a,c)		Association paracétamol-ibuprofène	Réévaluer et si besoin tramadol ou morphine orale
	Chirurgie orale et mise en place de dispositif orthodontique		Ibuprofène	Association paracétamol-ibuprofène ^(g)
Douleur aux urgences	Traumatologie^(a) (fractures, entorses)		Paracétamol ou ibuprofène ou association des 2	Association ibuprofène-tramadol ou association ibuprofène-morphine orale
	Douleurs suspectes d'un abdomen chirurgical		Paracétamol	Morphine IV
	Brûlures non étendues et sans signes de gravité		Association paracétamol-ibuprofène ^(d)	Tramadol ou morphine orale
Infections ORL	Otite externe aiguë		Traitement local (antibiotiques + anesthésique) ^(e)	Traitement local (antibiotiques + anesthésique) ^(e) associé à du paracétamol et de l'ibuprofène ^(d)
	Otite moyenne aiguë		Association paracétamol-ibuprofène ^(d)	Réévaluer et si besoin tramadol ou morphine orale ^(f)
	Pharyngite		Paracétamol ou ibuprofène ^(d)	Association paracétamol-ibuprofène ^(d,g)
Stomatites	Mucite en oncologie		Tramadol ou morphine orale	Analgésie multimodale en hospitalisation
	Gingivo-stomatite		Association paracétamol-ibuprofène ^(d)	Tramadol ou morphine orale ^(h)

(a) : importance de l'anesthésie locorégionale ; (b) : l'association paracétamol-corticoïde peut également être proposée mais reste à être évaluée ; (c) hors nouveau-né ; (d) : en prescription courte pendant 48 à 72 heures ; (e) : en l'absence de perforation tympanique ; (f) : discuter de l'indication de paracentèse ; (g) : en cas d'odynophagie sévère, tramadol ou morphine (la prescription sous forme de gouttes permet un soulagement et une reprise de l'alimentation orale, mais si elle persiste, une nouvelle évaluation clinique à la recherche de complications est justifiée) ; (h) : hospitalisation en cas d'échec.

SAOS : syndrome d'apnées obstructives du sommeil ; IV : intraveineuse

Propositions en cas de douleur prolongée et/ou chronique^(a) chez l'enfant dans différentes situations cliniques (accord d'experts). Les douleurs neuropathiques et les situations de polyhandicap sont exclues.

	Douleur modérée	Douleur intense ^(b)
Douleur d'origine cancéreuse	Morphine (orale ou IV) et autres paliers 3	
Douleur chronique non cancéreuse inexpliquée	Consultation spécialisée pour prise en charge pluriprofessionnelle Pas d'indication de morphinique	
Crises vaso-occlusives et douleurs aiguës récurrentes	Paracétamol ou ibuprofène ou association des 2	Tramadol ou morphine
Migraines, céphalées de tension et céphalées chroniques	Pas d'indication de morphinique dans les migraines, ni dans les céphalées de tension, qu'elles soient aiguës ou chroniques Consultation spécialisée à prévoir en cas de céphalées chroniques	

(a) douleur persistante ou récurrente au-delà de ce qui est habituel pour la cause initiale présumée ; (b) : la prise en charge doit être pluriprofessionnelle.

Des alternatives à étudier

Deux molécules pourraient être proposées dans des situations où les autres molécules seraient un échec, contre-indiquées, ou entraîneraient des événements 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) est très utilisée à l'hôpital en France par voie intraveineuse et plus rarement par voie intrarectale (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.

Posologie	Voie	Galénique	AMM
0,2-0,3 mg/kg/injection toutes les 4 à 6 h (max. 20 mg/injection)	Intraveineuse	Ampoules	18 mois (usage hors AMM dès la naissance)
0,4 mg/kg/prise toutes les 4 à 6 h	Intrarectale		Hors AMM

- **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 P450 2D6 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 d'éviter tous les EIG.

Quelques exemples de prescription

	Molécule/Posologie	Prescription
<i>Brûlure résistante aux paliers 1</i> <i>Enfant de 20 kg</i>	Tramadol 1 à 2 mg/kg/prise/6-8 h ou Morphine orale 0,2 mg/kg/prise/4 h	Tramadol 8 à 16 gouttes/prise/6-8 h ou Morphine orale 4 mg/prise : ORAMORPH® 3 gouttes
<i>Brûlure résistante aux paliers 1</i> <i>Enfant de 35 kg</i>	Tramadol 1 à 2 mg/kg/prise/6-8 h ou Morphine orale 0,2 mg/kg/prise/4 h (maximum 20 mg)	Tramadol 14 à 28 gouttes/prise/6-8 h ou Morphine orale 7 mg/prise : ORAMORPH® 6 gouttes ou ACTISKENAN® gélule 5 mg
<i>Brûlure résistante aux paliers 1</i> <i>Adolescent de 50 kg</i>	Tramadol 1 à 2 mg/kg/prise/6-8 h ou Morphine orale 0,2 mg/kg/prise/4 h (maximum 20 mg)	Tramadol comprimé de 50 mg : 1 comprimé 2 ou 3 fois par jour ou Morphine orale 10 mg/prise : ORAMORPH® 8 gouttes ou ACTISKENAN® gélule 10 mg
<i>Fracture très douloureuse</i> <i>Enfant de 30 kg</i>	Association ibuprofène 10 mg/kg/prise/8 h ou 7,5 mg/kg/prise/6 h - Tramadol 1 à 2 mg/kg/prise/6-8 h ou Association ibuprofène 10 mg/kg/prise/8 h ou 7,5 mg/kg/prise/6 h - Morphine dose de charge 0,5 mg/kg	Association ibuprofène comprimé de 200 mg : 1 comprimé 3 ou 4 fois par jour - Tramadol 12 à 24 gouttes/prise/6-8 h ou Association ibuprofène comprimé de 200 mg : 1 comprimé 3 ou 4 fois par jour - Morphine orale 15 mg : ORAMORPH® 12 gouttes ou ACTISKENAN® 1 gélule à 10 mg + 1 gélule à 5 mg
<i>Gingivostomatite avec douleur intense</i> <i>Enfant de 15 kg (3 ans)</i>	Tramadol 1 à 2 mg/kg/prise/6-8 h ou Morphine orale 0,2 mg/kg/prise/4 h	Tramadol 5 à 10 gouttes/prise/6-8 h ou Morphine orale 2,4 mg : ORAMORPH® 2 gouttes
<i>Pharyngite sévère avec refus complet de prise orale</i> <i>Enfant de 10 kg (15 mois)</i>	Morphine orale 0,1 à 0,2 mg/kg/prise/4 h	Morphine orale 1 à 2 mg : ORAMORPH® 1 à 2 gouttes à déposer dans la bouche

En savoir plus

- PEDIADOL, banque de données bibliographiques sur l'évaluation et le traitement de la douleur chez l'enfant : <http://www.pediadol.org>
- Douleur de l'enfant : l'essentiel, guide de poche : http://www.pediadol.org/IMG/html/guide_essentiel-ebook.html
- SPARADRAP, une association pour les enfants malades ou hospitalisés : <http://www.sparadrap.org>
- Recommandations sur la « *prise en charge de la douleur dans le cadre de l'amygdalectomie chez l'enfant et chez l'adulte* ». 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. Texte long. Paris: SFORL; 2014. <http://www.orlfrance.org>



~



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