



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

NOTE DE CADRAGE

Prise en charge de la douleur chez l'enfant : Alternatives au palier 2

En vue d'une Fiche Mémo

Octobre 2014

L'équipe

Ce document a été réalisé par Karine Petitprez, chef de projet au Service Bonnes pratiques professionnelles.

La recherche documentaire a été effectuée par Mme Mireille Cecchin documentaliste, avec l'aide de Mme Laurence Frigère.

L'organisation logistique et le travail de secrétariat ont été réalisés par Mme Jessica Layouni.

Pour tout contact au sujet de ce document :

Tél. : 01 55 93 71 51

Fax : 01 55 93 74 37

Courriel : contact.sbpp@has-sante.fr

Document n'ayant pas fait l'objet d'une relecture
orthographique et typographique

Sommaire

1. Présentation du thème	4
1.1 Saisine	4
1.2 Contexte du thème : réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments à base de codéine utilisés comme antalgiques chez l'enfant	4
1.3 Enjeux.....	6
2. Cadrage du thème de travail et des questions à traiter	8
2.1 Données disponibles : état des lieux documentaire.....	8
2.2 Synthèse de l'avis des professionnels et des patients et usagers	12
2.3 Délimitation du thème.....	13
2.4 Patients concernés par le thème.....	14
2.5 Professionnels concernés par le thème	14
3. Modalités de réalisation	15
3.1 Modalités de mise en œuvre	15
3.2 Méthode de travail envisagée	15
3.3 Composition qualitative et quantitative du groupe de travail	15
3.4 Productions prévues et outils d'implémentation et mesure d'impact envisagés	16
3.5 Communication et diffusion	16
3.6 Calendrier prévisionnel.....	16
4. Validation	17
4.1 Avis de la Commission Recommandations de bonne pratique de la HAS.....	17
4.2 Avis du Collège de la HAS	17
Références	18

1. Présentation du thème

1.1 Saisine

La saisine initiale de la DGS porte sur les deux points suivants :

- Adapter au niveau national les recommandations sur la prise en charge de la douleur persistante chez l'enfant publiées par l'OMS en 2012 « *WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses* » (1),
- Actualiser les données sur la base des résultats de la réévaluation européenne du bénéfice/risque des médicaments contenant de la codéine.

1.2 Contexte du thème : 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 transformée en morphine dans l'organisme par une enzyme hépatique, appelée le cytochrome P450 CYP2D6. Cependant, l'activité de cette enzyme peut varier en fonction des individus ; certains patients présentent un profil de « métaboliseurs rapides CYP2D6 », 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 « 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 (2), 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 ;**
- **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.**

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 (Codenfant®, 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 Codenfant® ne sera plus produit.

► Épidémiologie

Le rapport OMS (1) précise (sans référence citée) 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.

Il existe également des « métaboliseurs lents » chez qui la codéine n'est pas ou peu transformée en morphine et est donc inefficace (5 à 10% voire 47% de la population selon l'origine géographique de la population étudiée).

La prévalence estimée des « métaboliseurs rapides » varie en fonction de l'origine géographique de la population : elle a été retrouvée dans une étude de 29% auprès d'Africains éthiopiens et elle varie 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.

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 (3). Treize cas ont été retrouvés associés à l'usage de la codéine (seulement 7 avaient été publiés) dont 10 décès chez des enfants de 21 mois à 9 ans et 3 cas de détresse respiratoire menaçant le pronostic vital : 8 avaient subi une amygdalectomie ou présentaient une infection des voies aériennes supérieures (3 patients). Tous avaient reçu les doses appropriées de codéine. Sur les 7 cas publiés ayant bénéficié d'une analyse génétique du cytochrome impliqué, 3 étaient « métaboliseurs rapides » et 1 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) (4) : deux décès imputables à la codéine ont été retrouvés chez deux enfants (de 3 et 12 ans) amygdalectomisés pour syndrome d'apnées et obstruction, et confirmés comme « métaboliseurs rapides ».

► État des lieux sur les pratiques et organisation de la prise en charge

- Alternatives interventionnelles ou thérapeutiques

En ce qui concerne les alternatives thérapeutiques possibles, la place du tramadol (agoniste faible sur les récepteurs morphiniques) et de la nalbuphine (agoniste κ / antagoniste et inhibiteur de la recapture de la sérotonine et noradrénaline, dépourvu d'effet dépresseur respiratoire mais possède un effet plafond qui limite son efficacité) en milieu hospitalier, n'est pas encore bien établie. Il faut souligner que le tramadol est métabolisé par le même cytochrome que la codéine : il est donc susceptible aussi d'entraîner des accidents graves. De plus, il interagit de façon antagoniste avec les sétrons, souvent nécessaires en raison du fort taux de nausées et de vomissements, réduisant l'efficacité des deux produits. Peu de données d'efficacité et de tolérance sont disponibles dans la population pédiatrique.

Alors que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) étaient jusqu'alors difficiles à manipuler voire contre-indiqués en raison de leur effet sur l'hémostase dans la période postopératoire et en particulier après amygdalectomie, la SFORL recommanderait (en cours, cf. infra) l'association paracétamol-ibuprofène en l'absence de contre-indication (risque hémorragique).

- Enquêtes de pratiques existantes sur le thème

« *Le parcours douleur de l'enfant amygdalectomisé : enquête auprès de 60 parents* » (5)

Suite au projet national « douleur aiguë de l'enfant » entrepris en 2007 en Belgique, une enquête réalisée en 2008 chez 79 enfants amygdalectomisés de 4,6 ans d'âge moyen (60/79 grilles d'évaluation exploitables), a fourni un état des lieux de la situation des pratiques concernant la prise en charge de la douleur. Les scores d'évaluation de la douleur attribués par les parents aux différentes étapes du parcours (échelle *Postoperative Pain Measure for Parents*) ont montré une prise en charge insuffisante de la douleur. Pour cette chirurgie réalisée en ambulatoire, les axes d'amélioration mis en évidence ciblaient la prise en charge de la douleur à l'hôpital et au domicile, en révisant les schémas d'antalgie mais aussi en incluant davantage les parents dans la prise en charge.

« *La prise en charge de la douleur chez l'enfant lors de son passage dans des lieux de soins ambulatoires* » (6)

Dans le cadre des plans successifs de lutte contre la douleur (1998-2000 renouvelé 2002-2005), la DREES a réalisé une étude qualitative sur les mécanismes en jeu dans les interactions entre l'enfant patient / le proche accompagnant / le praticien, et les facteurs facilitant et limitant la prise en charge de la douleur dans les lieux de soins ambulatoires. Celle-ci repose sur 20 études de cas avec pour chacun 2 ou 3 entretiens individuels en face à face entre l'enfant (à partir de 4 ans), son parent et le professionnel de santé qui lui a prodigué les soins (médecins généralistes, pédiatres, kinésithérapeutes, préleveurs de laboratoire). Cette enquête a mis en évidence un clivage « idéologique » chez les parents et chez les praticiens, distinguant les « réservés » et les « sensibilisés », tant au plan des pratiques de prévention et d'évaluation qu'au plan des prédispositions à participer à la lutte anti-douleur dans le domaine concerné. Il est préconisé d'œuvrer conjointement sur les deux publics, professionnels et parents, promouvoir la conception que la douleur est un phénomène global surtout chez l'enfant, qu'une information didactique est nécessaire et que certaines « astuces » peuvent contribuer dans certains cas à une diminution de la douleur ressentie.

- Evaluation de l'écart entre les pratiques et les données scientifiques

Une enquête mise au point par le Dr Barbara Tourniaire (contactée ci-après, cf. infra) en collaboration avec le Dr Rémy Assathiany, membre de l'association française des pédiatres ambulatoires (AFPA) sera adressée aux 700 membres de l'AFPA : elle a pour but¹ de savoir comment les pédiatres de ville utilisent la codéine et par quels médicaments ils l'ont remplacée suite au communiqué de l'ANSM. Cette enquête devrait être étendue aux pédiatres hospitaliers.

1.3 Enjeux

La Charte de l'enfant hospitalisé, préparée par plusieurs associations européennes à Leiden en 1988, résume et réaffirme les droits des enfants hospitalisés, notamment « *de réduire au minimum les agressions physiques ou émotionnelles et la douleur.* »

La loi française relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé du 4 mars 2002 reconnaît le soulagement de la douleur comme un droit fondamental de toute personne.

Une des priorités du troisième plan quinquennal pour l'amélioration de la prise en charge de la douleur (2006-2010) était d'ailleurs d'améliorer la prise en charge des douleurs des populations les plus vulnérables notamment des enfants et des adolescents.

La prise en charge de la douleur fait partie des PEP (Pratiques Exigibles Prioritaires) de la certification des établissements de santé.

La codéine est un morphinique de puissance moyenne (palier 2) soit 10 fois moins puissante que la morphine. Si elle n'est pas le traitement présentant le meilleur rapport bénéfice/risque, elle est

¹ <https://fr.surveymonkey.com/s/douleur-enfant>

cependant fréquemment utilisée en pédiatrie car de bonne tolérance (indication thérapeutique : « Douleurs d'intensité modérée à intense ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls, chez l'enfant à partir de 1 an »). Les alternatives thérapeutiques sont peu documentées et doivent faire l'objet de consensus d'experts pour proposer des recommandations aux prescripteurs. Dans le cas contraire, le risque est une régression de la prise en charge de la douleur des enfants.

Les protocoles pour les situations intermédiaires de prise en charge de la douleur doivent donc être revus et diffusés aux médecins pour garantir une analgésie de qualité chez l'enfant.

De plus, les formes galéniques actuellement disponibles (gélule à libération immédiate ou solution buvable de morphine orale notamment) ne sont pas toujours adaptées pour une administration à de jeunes enfants ni au domicile, sources d'erreurs et de gaspillage, ce qui représente un frein à l'élaboration de recommandation de bonne pratique.

2. Cadrage du thème de travail et des questions à traiter

2.1 Données disponibles : état des lieux documentaire

Cet état des lieux fait l'objet d'une recherche préliminaire, à compléter en fonction de la prise en charge de la douleur aiguë et prolongée des situations cliniques qui seront identifiées.

► Recommandations françaises

- Recommandations de l'Afssaps publiées en 2009 « *Prise en charge de la douleur aiguë et chronique chez l'enfant* » (7) : Elles établissent les principes généraux de la prise en charge de la douleur chez l'enfant. Elles abordent les stratégies d'analgésie de la douleur postopératoire, pour des soins douloureux, la douleur neuropathique, et en cas de situations particulières en ville et à l'hôpital. La saisine précise qu'elles ont été retirées du site car trop anciennes.
- Recommandation formalisée d'experts de la SFAR publiées en 2008 « *Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant* » (8) : elles préconisaient de ne pas utiliser d'AINS suite à une amygdalectomie (favorisant des saignements post-opératoires et le développement de certaines infections). L'actualisation de ces recommandations est en cours et sera publiée en octobre 2014 à l'occasion du prochain congrès de la SFORL : l'association paracétamol-ibuprofène y serait finalement recommandée en l'absence de risque hémorragique (auquel cas le tramadol serait recommandé).
- Recommandation formalisée d'experts de la SFAR publiées en 2009 « *Recommended use of morphine in children for postoperative pain relief. Pain and Locoregional Anesthesia Committee and the Standards Committee of the French Society of Anesthesia and Intensive Care* » (9) : elles abordent l'adaptation des doses de morphine en fonction de l'âge, la titration, les voies d'administration et l'optimisation du bénéfice-risque de l'administration en pédiatrie.

► Recommandations internationales

- Recommandations publiées par l'OMS en 2012 : « WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses » (1) (évaluation et classification des niveaux de preuve selon la méthode GRADE) : Elles proposent une classification de la douleur chez l'enfant et traitent de l'évaluation de la douleur prolongée en population pédiatrique (examen clinique, expression de la douleur, outils de mesure et critères de sélection de ces outils...). Elles abordent également les stratégies de traitements pharmacologiques et les moyens d'améliorer l'accès au soulagement de la douleur dans les systèmes de santé en général. Seul le chapitre portant sur les stratégies de traitements pharmacologiques sera repris dans ce travail : une stratégie à deux paliers est recommandée, soit paracétamol et AINS, soit de la morphine si l'analgésie est insuffisante.
- Recommandations de l'Association of paediatric anaesthetists (APA) of Great Britain and Ireland, publiées en 2013 « Guidance for the administration of codeine and alternative opioid analgesics in children » (10) : ces recommandations proposent des alternatives à la codéine (morphine orale, dihydrocodéine, tramadol et oxycodone) mais aucune analyse de la littérature n'est présentée.
- Recommandations du College of Emergency Medicine publiées en 2013 « Management of pain in children » (11) : cette actualisation tient juste compte de la restriction d'âge à l'emploi de la codéine et propose de la morphine orale en alternative en cas de douleur modérée.
- Recommandations publiées par l'équipe canadienne "Motherisk" en 2009 (programme recueillant des données épidémiopharmacologiques chez la femme enceinte et allaitante) « Guidelines for maternal codeine use during breastfeeding » (12) : Ils ont résumé les données scientifiques sur les événements indésirables survenus chez des nourrissons dont les mères prenaient des médicaments avec codéine et ont proposé des lignes directrices pour l'utilisation de la codéine durant l'allaitement.
- Recommandations de l'Academy of Breastfeeding Medicine publiées en 2012 « ABM protocol #15 : analgesia and anesthesia for the breastfeeding mother, revised 2012 » (13) : Ces recommandations rapportent que la codéine doit être utilisée avec précaution par voie orale, même s'il est probable qu'elle soit bien tolérée chez la majorité des mères allaitantes (1 seule référence citée, avis d'expert).

- Recommandations de l'Association of paediatric anaesthetists (APA) of Great Britain and Ireland, publiées en 2012 « Good practice in postoperative and procedural pain management, 2nd edition » (14) : ces recommandations couvrent la prise en charge de la douleur aiguë durant les soins et après chirurgie. La prise en charge de la douleur postopératoire est évaluée dans différentes situations cliniques où la codéine était préconisée (date de publication antérieure au retrait de la codéine) telles que la paracentèse du tympan ou l'adénoïdectomie. Un chapitre récapitule les données concernant les dosages, les interactions et effets secondaires des analgésiques pour la prise en charge de la douleur aiguë de l'enfant.
- Recommandations (Rapid response report) de la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health publiées en 2013 « Codeine Compared with Other Opioids for Pain Relief in Pediatric Patients : Comparative Clinical Effectiveness, Safety, and Guidelines » (15) : Le principe de ce rapport à réponse rapide est de présenter en priorité la littérature de haut niveau de preuve sur une ou plusieurs questions très précises. Seules 2 études non randomisées ont été identifiées quant à l'efficacité et la tolérance comparées entre la codéine et d'autres opioïdes.
- Recommandations du clinical pharmacogenetics implementation consortium publiées en 2014 « Guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update » (16) : des recommandations sont formulées quant au traitement par codéine en fonction du génotypage du phénotype CYP2D6 (respectant l'âge supérieur à 12 ans pour les métaboliseurs intermédiaires, voire en absence de réponse de passer à une alternative analgésique comme la morphine).
- Recommandations de la Canadian pharmacogenomics network for drug safety publiées en 2013 « Clinical practice guideline: CYP2D6 genotyping for safe and efficacious codeine therapy » (17) : ces recommandations abordent deux questions, celle du génotypage avant l'initiation d'un traitement par codéine et celle de la gestion de ce traitement sur la base des résultats du génotypage. Il est précisé que le phénotype CYP2D6 peut changer au cours de la vie en fonction de l'âge, d'interactions médicamenteuses, du régime alimentaire ou d'une grossesse.
- Avis d'auteur « Codeine and acetaminophen recommendations for children » (18) : suite au retrait de la codéine, cet auteur américain sensibilise aux changements de concentration et dosages du paracétamol qui seraient nécessaires pour éviter des erreurs et événements indésirables, ceci relevant de la volonté des industriels et de la FDA.
- Recommandations publiées en 2014 par l'Italian Intersociety Recommendations (SIAARTI, SIMEU, SIS 118, AISD, SIARED, SICUT, IRC) on Pain Management in the Emergency Setting (19) : élaborées suite à un article réglementaire « hôpital-territoire sans douleur » introduit dans la loi en 2010, elles préconisent le recours à la codéine pour une douleur (NRS 4-6) chez les enfants de plus de 12 ans.
- Recommandations formalisées d'experts élaborées par la SFAR-SFMU en 2012 (complément des guides précédemment élaborés par ces sociétés savantes) « Sedation and analgesia in emergency structure. Paediatrics: Which sedation and analgesia for pediatric patients? Pharmacology » (20) : elles décrivent les propriétés pharmacologiques de différents agents. Il faut noter que beaucoup de données de pharmacologie présentées sont issues d'études réalisées dans le cadre d'anesthésie programmée et non d'urgence, ces dernières situations pouvant induire des modifications pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques.

► Méta-analyses et revues de la littérature

- Revue (Rapid response report) de la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health publiée en 2013 « Codeine and Acetylsalicylic Acid for the Management of Post-Tonsillectomy or Adenoidectomy Pain: A Review of the Clinical Evidence » (21) : aucune littérature pertinente n'a été identifiée sur cette question et aucune recommandation n'a été proposée.
- Revue de la Canadian agency for drugs and technologies in health publiée en 2012 « Codeine and Acetaminophen for Pain Relief: A Review of the Clinical Efficacy and Safety » (22) : cette revue de la littérature a été réalisée avant le retrait de la codéine (sur janvier 2007-mars 2012, population adulte et pédiatrique), elle a retenu 3 essais contrôlés randomisés et 12 revues systématiques quant à l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de la codéine seule ou en combinaison avec le paracétamol (et tolérance de différents dosages de paracétamol seul également) dans la prise en charge de la douleur chronique.
- Revue de la Cochrane publiée en 2013 « Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and perioperative bleeding in paediatric tonsillectomy» (23) : actualisation des conclusions inchangées de 2012 sur le fait que la preuve est insuffisante pour exclure un risque augmenté de saignement (vu l'intervalle de confiance) lorsque que les AINS sont utilisés suite à une adénoïdectomie. Leur recours est associé à une diminution des vomissements.
- Bupivacaine versus normal saline for relief of post-adenotonsillectomy pain in children: a meta-analysis (24)
- A meta-analysis of the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs for pediatric postoperative pain (25) : cette étude évalue l'efficacité analgésique et la tolérance de la co administration d'AINS et d'opioïdes en péri opératoire dans la prise en charge de la douleur post opératoire chez l'enfant.
- Revue de la littérature « Establishing causality of CNS depression in breastfed infants following maternal codeine use » (26) : revue répertoriant le nombre de cas d'enfants exposés à la codéine par le lait maternel (35 cas identifiés). La causabilité y est évaluée par le Naranjo adverse drug reaction probability scale (NADRPS).
- Revue systématique de la littérature des recommandations portant sur l'évaluation et la prise en charge de la douleur aiguë chez l'enfant, publiée en 2014, financée par le Canadian Institute of Health Research (27) : cette revue a retenu selon les critères de la grille AGREE II, 18 recommandations de bonne qualité méthodologique (sur 4424 résumés identifiés depuis 2000), dont 4 fournissent des outils d'implémentation, 5 sont utilisables pour la pratique clinique et 13 le sont également mais avec modifications.
- Revue de la littérature publiée en 2013 par De La Brière et Ecoffey (28) : Elle rapporte que les dernières données de la littérature montraient une efficacité des AINS sur la douleur et sur la prévention des nausées/vomissements post opératoires chez l'enfant, conduisant à une reconsidération de la balance bénéfique/risque dans l'amygdalectomie (en cours).
- Revue de la Cochrane publiée en 2014 Nalbuphine for postoperative pain treatment in children (29)

- Revue de la Cochrane publiée en 2011 Steroids for improving recovery following tonsillectomy in children (30)

► Estimation quantitative et qualitative des données disponibles

Sur la période janvier 2007 - août 2014, les publications identifiées par la recherche décrite ci-après se répartissent en :

	France	Autres
Recommandations	14	114
Méta-analyses	4	93
RCT	15	461
Autres essais	9	148
Cohortes	12	182

La stratification utilisée pour cette recherche était la suivante :

Pour les recommandations :

(pain/ti OR painful*/ti OR pain/de OR Pain Management/de OR Pain Perception/de OR Pain Clinics/de OR Pain Measurement/de)

AND

(child*/ti,ab OR infan*/ti,ab OR child/de OR infant/de OR pediater*/ti,ab OR paediatr*/ti,ab OR pediatrics/de)

Pour les autres niveaux de preuve :

(Pain/diet therapy, drug effects, drug therapy, prevention and control, radiotherapy, rehabilitation, surgery, therapy/de OR Pain Management/de OR Pain Clinics/de)

OR

(pain/ti OR painful*/ti OR pain/de) AND (management/ti OR therap*/ti OR treatment*/ti OR analgesi*/ti OR therapeutics/de OR Analgesics/de OR Analgesics/Pharmacological Action)

AND

child*/ti OR infan*/ti OR child/de OR infant/de OR pediater*/ti OR paediatr*/ti OR pediatrics/de

2.2 Synthèse de l'avis des professionnels et des patients et usagers

► Parties prenantes consultées, préoccupations des professionnels, des patients et usagers

Il n'y a pas eu de réunion de cadrage. En juin 2013, les quatre sociétés savantes suivantes avaient respectivement manifesté par courriers adressés à l'ANSM, l'urgence d'élaborer des recommandations.

- **Société Française d'Etudes et de Traitement de la Douleur (SFETD)** : son président, le Pr Didier Bouhassira, le Dr Barbara Tourniaire (pédiatre), responsable de la Commission pédiatrique en 2013 et Pr Daniel Annequin (anesthésiste-réanimateur et psychiatre), responsable de l'unité douleur à l'hôpital Trousseau qui avait présidé les recommandations de l'Afssaps publiée en 2009 (7) : une réévaluation de la place des antalgiques de palier 2 dans la douleur aiguë et prolongée chez l'enfant semble plus appropriée (d'où l'adaptation du champ de ce travail par rapport à la saisine initiale). Les données de la littérature porteront surtout sur la prise en charge de la douleur aiguë, celles portant sur la prise en charge de la douleur prolongée étant plus restreintes chez l'enfant.

- **Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de la chirurgie de la face et du cou (SFORL)** : le Pr Vincent Couloigner (ORL à l'hôpital Necker), président de la Commission Expertise et Evaluation de la SFORL, confirme l'élaboration de recommandations en cours sur la prise en charge de la douleur postopératoire chez l'enfant, concernant tout particulièrement l'amygdalectomie. Il rapporte le cas d'un surdosage au tramadol survenu à l'hôpital Necker, dans le cadre d'un polymorphisme génétique (publication en cours).
- **Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR)** : le Pr Frédéric Aubrun (chef de service d'anesthésie-réanimation aux Hospices civiles de Lyon), président du Comité douleur-anesthésie loco régionale de la SFAR (et membre du comité scientifique de la SFETD) souligne que la restriction d'emploi de la codéine pose une vraie problématique compte tenu des difficultés de prise en charge de certaines douleurs modérées à sévères chez l'enfant, et que des recommandations concernant les stratégies alternatives doivent être élaborées.
- **Association des anesthésistes-réanimateurs pédiatriques d'expression française (ADARPEF)** : le Pr Christophe Dadure (responsable de l'Unité d'anesthésie et de soins continus chirurgicaux pédiatriques au CHU de Montpellier) souligne l'urgence d'élaboration de recommandations dans ce champ et rapporte en partie celles de la SFORL en cours sur la prise en charge de la douleur postopératoire chez l'enfant amygdalectomisé.
- **Association de patients et usagers « Sparadrap »** : Mme Galland (directrice et cofondatrice de l'association) rapporte que le retrait de la codéine est dramatique pour la prise en charge notamment de la douleur engendrée lors de petites chirurgies chez l'enfant de moins de 12 ans, alors justement qu'avant cet âge il est difficile d'évaluer exactement leur douleur. La question d'un recours antérieur satisfaisant à cet antalgique doit être posée : dans certains cas de douleur prolongée à soulager, des familles sont désormais démunies alors que leur enfant avait bien toléré la codéine. Il y a un gros travail d'éducation à réaliser à destination des familles, mais aussi des professionnels et des pharmaciens qui contredisent parfois les prescriptions. Un document d'information pourrait être rédigé suite à l'élaboration de ces recommandations.

2.3 Délimitation du thème

► Objectif des recommandations

La demande initiale ciblait la prise en charge de la douleur prolongée par l'adaptation au niveau national des recommandations publiées par l'OMS en 2012 (1), or la prise en compte des données de la réévaluation européenne du bénéfice/risque des médicaments contenant de la codéine implique de considérer la prise en charge de la douleur aiguë également.

L'objectif de ces recommandations sera donc d'évaluer les alternatives au palier 2 dans la prise en charge de la douleur aiguë et prolongée chez l'enfant.

► Questions retenues

- Quelles sont les situations cliniques de douleur aiguë et prolongée problématiques depuis le retrait de la codéine chez l'enfant ?
- Quelles alternatives thérapeutiques proposer dans les situations cliniques identifiées ? quelles molécules / galéniques proposer ? quelle est la place des autres morphiniques ? selon quelles modalités ?
- Quelles sont les études à mener dans ce champ ?

2.4 Patients concernés par le thème

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

2.5 Professionnels concernés par le thème

Les professionnels concernés par la recommandation de bonne pratique sont : les anesthésistes-réanimateurs, les pédiatres (dont néonatalogistes et 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.

3. Modalités de réalisation

3.1 Modalités de mise en œuvre

L'élaboration de cette recommandation de bonne pratique est inscrite au programme de travail 2014 de la HAS qui en assurera, en tant que promoteur public et indépendant, le financement et la diffusion.

3.2 Méthode de travail envisagée

La méthode envisagée est l'élaboration d'une Fiche Mémo avec un groupe de travail et sollicitation des parties prenantes. Le choix de cette méthode répond au besoin exprimé par les professionnels concernés d'élaboration de recommandations dans un temps court (les conclusions du CMDh date de juin 2013) et dans un format court.

3.3 Composition qualitative et quantitative du groupe de travail

► Groupe de travail

- Président : Pr Daniel Annequin (anesthésiste-réanimateur)
- Chargé(s) de projet : Dr Barbara Tourniaire (pédiatre) et Dr Anne Gallo (médecin généraliste)
- Composition qualitative et quantitative du groupe de travail :
 - 2 anesthésistes réanimateurs
 - 3 pédiatres (dont un onco-pédiatre et un pédiatre libéral)
 - 2 pharmaciens (un hospitalier et un libéral)
 - 1 ORL
 - 1 infirmière puéricultrice
 - 2 médecins généralistes
 - 1 chirurgien-dentiste
 - 1 représentant de patients
 - 1 pharmacologue
 - 1 membre du service d'évaluation du médicament
 - 1 membre de l'ANSM
- Critères et méthode de sélection des membres du groupe de travail : sollicitation des sociétés savantes concernées
- Estimation des conflits d'intérêts pouvant exister en lien avec le thème : recueil des déclarations publiques d'intérêt des membres du groupe de travail (en cours)

► Sollicitation des parties prenantes

SFETD, SFAR, SFORL, ADARPEF, Association Sparadrap, ANSM, UNAF, Société Française de Pédiatrie (SFP), Association Française de Pédiatrie Ambulatoire (AFPA), Société Française de lutte contre les Cancers et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE), Société Française de médecine d'urgence (SFMU), Association dentaire française (ADF), la Société française de médecine générale (SFMG), la Société française de chirurgie orthopédique (SOFMOT), la Société française de neurologie (SFN), la Société française de médecine physique et réadaptation (SOFMER)

et l'Association Nationale des Puéricultrices(teurs) Diplômé(e)s et des Étudiantes (ANPDE), le Collège de pharmacie d'officine et de pharmacie hospitalière (CPOPH), la Société française de pharmacologie et de thérapeutique (SFPT).

3.4 Productions prévues et outils d'implémentation et mesure d'impact envisagés

► Productions prévues

- Rapport d'élaboration
- Fiche Mémo (2 pages)

► Outils d'implémentation

Il est proposé d'élaborer un document d'information à destination des familles.

3.5 Communication et diffusion

Congrès (à identifier en lien avec le thème)

Autres produits (articles, communications...)

3.6 Calendrier prévisionnel

Délai de réalisation : 6 mois

Estimation du nombre et des périodes de réunions des groupes concernés :

Soumission de la note de cadrage	CRBP du 23/09/14
Rédaction du rapport d'élaboration et de la première version de la fiche mémo	Fin novembre 2014
Discussion de la première version par le groupe de travail	Mi-décembre 2014
Demande d'avis des parties prenantes	Janvier 2015
Analyse des avis des parties prenantes par le groupe de travail et élaboration de la version finale	Mi-février 2015
Soumission à la CRBP	Mars 2015

4. Validation

4.1 Avis de la Commission Recommandations de bonne pratique de la HAS

Lors de la délibération du 23 septembre 2014, la Commission Recommandations de bonne pratique a donné un avis favorable à la note de cadrage de la fiche mémo dont le titre a été modifié comme suit : « *Prise en charge de la douleur chez l'enfant : alternatives au palier 2* ».

4.2 Avis du Collège de la HAS

Lors de la délibération du 23 octobre 2014, le Collège de la HAS a donné un avis favorable à la note de cadrage modifiée de la fiche mémo.

Références

1. World Health Organization. WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illness. Geneva: WHO; 2012.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Schommer MC. Le parcours douleur de l'enfant amygdalectomisé : enquête auprès de 60 parents. Dans: *La douleur chez l'enfant. Quelles réponses ?* Paris: Colloque UNESCO; 2010.
6. Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques, Fort E, Guillon N. La prise en charge de la douleur chez l'enfant lors de son passage dans des lieux de soins ambulatoires : DREES; 2006.
7. 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.
8. 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.
9. Gall O. Comment utiliser les morphiniques en périopératoire? Spécificités pédiatriques. Comité douleur-anesthésie locorégionale et le comité des référentiels de la Sfar. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28(2):e43-7.
10. 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/Codaine_Nov2013.pdf
11. College of Emergency Medicine. Management of pain in children. London: CEM; 2013.
12. Madadi P, Moretti M, Djokanovic N, Bozzo P, Nulman I, Ito S, *et al.* Guidelines for maternal codeine use during breastfeeding. *Can Fam Physician* 2009;55(11):1077-8.
13. Montgomery A, Hale TW. ABM clinical protocol #15: analgesia and anesthesia for the breastfeeding mother, revised 2012. *Breastfeed Med* 2012;7(6):547-53.
14. Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Good practice in postoperative and procedural pain management, 2nd edition. *Paediatr Anaesth* 2012;22 (Suppl 1):1-79.
15. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Codeine compared with other opioids for pain relief in pediatric patients : Comparative clinical effectiveness, safety, and guidelines. Ottawa: CADTH; 2013.
<http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/feb-2013/RB0567%20Codeine%20for%20Children%20Final.pdf>
16. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update [En ligne]: CPIC; 2014.
<http://www.pharmgkb.org/guideline/PA166104996>
17. Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety, Madadi P, Amstutz U, Rieder M, Ito S, Fung V, *et al.* Clinical practice guideline: CYP2D6 genotyping for safe and efficacious codeine therapy. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2013;20(3):e369-96.
18. DeDea L. Codeine and acetaminophen recommendations for children. *JAAPA* 2013;26(9):11-2.
19. 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.
20. Orliaguet G. Sedation et analgesie en structure d'urgence. *Pédiatrie : quelle sedation et analgesie chez l'enfant ? Pharmacologie.* *Ann Fr Anesth Reanim* 2012;31(4):359-68.
21. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Codeine and acetylsalicylic acid for the management of post-tonsillectomy or adenoidectomy pain: A review of the clinical evidence. Ottawa: CADTH; 2013.
http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/jul-2013/RC0459_ASAtonsillectomy_Final.pdf
22. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Codeine and acetaminophen for pain relief: A review of the clinical efficacy and safety. Ottawa: CADTH; 2012.
<http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/april-2012/RC0344%20Pain%20Medication%20Dosing%20Final.pdf>
23. Lewis SR, Nicholson A, Cardwell ME, Siviter G, Smith AF. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and

perioperative bleeding in paediatric tonsillectomy. Cochrane Database Syst Rev 2013;7:CD003591.

24. Sun J, Wu X, Meng Y, Jin L. Bupivacaine versus normal saline for relief of post-adenotonsillectomy pain in children: a meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74(4):369-73.

25. Michelet D, Andreu-Gallien J, Bensalah T, Hilly J, Wood C, Nivoche Y, *et al.* A meta-analysis of the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs for pediatric postoperative pain. *Anesth Analg* 2012;114(2):393-406.

26. Madadi P, Shirazi F, Walter FG, Koren G. Establishing causality of CNS depression in breastfed infants following maternal codeine use. *Paediatr Drugs* 2008;10(6):399-404.

27. Lee GY, Yamada J, Kyololo O, Shorkey A, Stevens B. Pediatric clinical practice guidelines for acute

procedural pain: a systematic review. *Pediatrics* 2014;133(3):500-15.

28. De La Brière F, Ecoffey C. Analgésie en pédiatrie. *Le Congrès médecins. Les Essentiels*. Paris: SFAR; 2013.
<http://www.fichier-pdf.fr/2013/11/10/analgesie-en-pediatrie/analgesie-en-pediatrie.pdf>

29. Schnabel A, Reichl SU, Zahn PK, Pogatzki-Zahn E. Nalbuphine for postoperative pain treatment in children. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2014;7:CD009583.

30. Steward DL, Grisel J, Meinzen-Derr J. Steroids for improving recovery following tonsillectomy in children. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2011(8):CD003997.