

# réalités



Numéro spécial

Septembre 2010

## PÉDIATRIQUES



### **Ibuprofène et douleurs de l'enfant : les questions**

Elisabeth Fournier-Charrière

# Ibuprofène et douleurs de l'enfant : les questions



→ E. FOURNIER-CHARRIERE

Pédiatre, Groupe Pédiadol, Unité Douleur et Soins Palliatifs de l'Adulte et de l'Enfant, CHU Bicêtre, LE KREMLIN BICETRE.

**L'**ibuprofène, anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), a une action antalgique reconnue tant chez l'adulte que chez l'enfant. Pourtant, il reste malheureusement souvent sous-utilisé dans cette indication. Ce médicament déjà ancien et bien connu mérite d'être redécouvert.

En 2010, le traitement de la douleur est un impératif qui doit accompagner toute démarche diagnostique et tout traitement étiologique chez l'enfant. L'ibuprofène est un des médicaments antalgiques les plus intéressants à notre disposition.

## L'ibuprofène : une longue histoire

Dans les années 50, les médicaments destinés à soulager la douleur présentaient un risque élevé d'effets secondaires indésirables. De nombreux laboratoires, conscients des attentes pour un principe actif efficace et sûr, ont alors cherché à mettre au point de nouveaux médicaments capables d'apaiser la douleur et de réduire l'inflammation en induisant moins d'effets indésirables.

En 1961, les Docteurs John Nicholson et Colin Burrows identifièrent une nouvelle classe de médicaments aux propriétés anti-inflammatoires et analgésiques prometteuses. Parmi cette classe, ils trouvèrent l'acide-4-isobutylphenyl propanoïque, aujourd'hui connu sous le nom d'ibuprofène. Devant le potentiel de cette molécule, cette équipe de chercheurs fit breveter la découverte en 1961.

L'ibuprofène est commercialisé depuis 1969 en Grande-Bretagne, il a été autorisé en France quelques années plus tard et aux Etats-Unis en 1974. Son utilisation s'est rapidement répandue, car il a la réputation d'être un des AINS les plus sûrs. Il est accessible sans ordonnance dans le traitement des douleurs légères à modérées.

L'ibuprofène, tant dans le discours médical que dans le discours médiatique, a fait l'objet de déclarations souvent péremptoires, mais contradictoires. Il y a les

“pour” et les “contre”. Comme si certains minimisaient les effets indésirables, et les autres les exagéraient ! Les données scientifiques objectives, publiées, recensées, doivent donc être analysées pour y voir clair et décider de la prescription. C’est ce que nous vous proposons dans les lignes qui suivent.

### **L’ibuprofène : quel effet pharmacologique ?**

L’ibuprofène appartient au groupe des pro-pioniques, dérivés de l’acide aryl-carboxylique. L’acide 4-isobutyl-2-méthylphényl-thanoïque appelé ibuprofène est un acide faible, de formule brute  $C_{13}H_{18}O_2$ .

Après administration d’ibuprofène, la concentration maximale est obtenue avec un délai de 1 heure, la biodisponibilité orale est très bonne ; l’ibuprofène est lié à 99 % à l’albumine plasmatique et possède un faible volume de distribution ; il est largement (90 % de la dose) métabolisé au niveau hépatique en composés inactifs. Ce métabolisme est sous la dépendance de cytochromes (principalement le CYP2C9) dont certains comportent un polymorphisme génétique. L’ibuprofène a une demi-vie voisine de 2 heures et l’élimination des métabolites est rénale [1, 2].

L’ibuprofène possède les propriétés suivantes : antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire, et inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires. L’ensemble de ces actions est lié à une inhibition non sélective des cyclo-oxygénases 1 et 2, donc de la synthèse des prostaglandines, facteur principal de l’inflammation. Au final, la cascade de produits pro-inflammatoires est donc bloquée, et la naissance d’influx nociceptifs empêchée, d’où une baisse sensible de la douleur.

### **Pour quelle intensité de douleur utiliser l’ibuprofène ?**

L’ibuprofène est une molécule ancienne, bien connue, elle a une efficacité antalgique démontrée chez l’adulte, en général supérieure au paracétamol et à la codéine [3, 4]. Cette efficacité est aussi très bien établie sur les preuves chez l’enfant [5, 6]. Quand il est utilisé seul, en tant qu’antalgique de palier 1, l’ibuprofène est indiqué dans les douleurs légères à modérées. En cas de douleur intense, il doit être associé à un autre antalgique [5].

### **Quelles modalités d’administration de l’ibuprofène à dose antalgique ?**

L’AMM est à partir de l’âge de 3 mois. La dose recommandée est de 20 à 30 mg/kg/j. Dans de rares indications comme l’arthrite juvénile, la posologie de l’ibuprofène peut atteindre 40 mg/kg/j, mais la posologie antalgique autorisée pour l’ibuprofène sirop est de 30 mg/kg/j. Cette posologie quotidienne peut être administrée en 3 fois 10 mg/kg ou 4 fois 7,5 mg/kg. Aussi, selon les laboratoires, les formes sirop commercialisées ont une dose et une fréquence d’administration différentes. Concernant l’ibuprofène sirop, si la pipette poids délivre 7,5 mg/kg, les administrations doivent donc être répétées toutes les 6 heures pour obtenir 30 mg/kg sur 24 heures, dose nécessaire pour un bon effet antalgique. La dose administrée peut donc être insuffisante si le médicament n’est administré que toutes les 8 heures. D’autres laboratoires commercialisent un sirop où la pipette poids délivre 10 mg/kg, les administrations seront donc répétées toutes les 8 heures.

Insistons sur le fait que cette posologie de 30 mg/kg/j ne doit pas être remise en question. La posologie surprend souvent les pharmaciens et les familles, surtout quand

on atteint les doses des comprimés (200 et 400); cette dernière dose unitaire, celle de l'adulte, peut être utilisée chez l'enfant dès le poids de 40 kg. La posologie de 30 mg/kg/j doit toujours être respectée, même si elle atteint la dose de 1 200 mg/j.

### Quels sont les effets indésirables possibles ?

Très souvent mis en avant, l'incidence des effets indésirables en pratique clinique est faible. De nombreuses études ont corroboré cette impression clinique de bonne tolérance chez l'enfant.

Ces 10 dernières années, 8 synthèses ont été publiées successivement sur l'efficacité, les effets indésirables et la sécurité de l'ibuprofène. Dans l'ensemble, elles sont très rassurantes et soulignent la bonne tolérance, malgré les effets indésirables bien sûr possibles et répertoriés [6-13].

L'équipe de l'hôpital de Melbourne en Australie a rapporté dans une publication tous les cas d'enfants hospitalisés pour effet indésirable, survenus lors des 5 dernières années, au cours de traitements par AINS et paracétamol : 19 cas seulement sont signalés sous AINS (10 éruptions, 5 complications gastro-intestinales et 4 complications respiratoires de type asthme) et 6 sous paracétamol [14]. Les effets indésirables des AINS sont donc exceptionnellement source d'hospitalisation.

Des études épidémiologiques ayant inclus plusieurs milliers d'enfants [15-18] ont comparé les effets indésirables de l'ibuprofène et du paracétamol chez l'enfant. Samuel L. Lesko, épidémiologiste à la *Boston University School of Medicine*, a publié en 1995 [16] une étude randomisée en double aveugle portant sur 84 192 enfants recevant soit du paracétamol

(12 mg/kg), soit de l'ibuprofène à 5 ou 10 mg/kg; puis en 1999 une étude [17] portant sur 27 065 enfants fébriles âgés de moins de 2 ans et recevant soit du paracétamol (12 mg/kg), soit de l'ibuprofène (5 ou 10 mg/kg). Ces travaux ont parfaitement montré la très bonne tolérance des deux produits et ont permis de conclure que les effets indésirables n'étaient pas plus fréquents après une prise de paracétamol qu'avec une prise d'ibuprofène [16,17]. En 2003, l'analyse des 795 dossiers d'enfants hospitalisés pour fièvre confirmait également la bonne sécurité de l'ibuprofène [18].

Au vu de toutes les études publiées, les Recommandations de Bonne Pratique de l'AFSSAPS de 2009 recommandent l'utilisation très large de l'ibuprofène pour la douleur de l'enfant dans de nombreuses indications [5], comme l'avait recommandé l'ANAES il y a 10 ans [19]. Ce produit reste cependant un anti-inflammatoire non stéroïdien qui comporte des effets indésirables connus, que nous allons détailler.

### Quel risque de complication gastro-intestinale ?

Ont été rapportés chez l'adulte des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, troubles du transit, ulcérations digestives avec ou sans hémorragies, hémorragies occultes ou non. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée. Ces complications gastro-intestinales sont exceptionnelles chez l'enfant.

Dans une synthèse publiée en 2007, les saignements digestifs survenus chez l'enfant et rapportés aux centres de pharmacovigilance français et aux laboratoires pharmaceutiques depuis la mise sur le marché des

AINS (certains depuis plus de 15 ans) jusqu'en 2000 ont été colligés. Pour un total de 61 accidents sévères chez l'enfant âgé de 11 mois à 15 ans, on retrouve 27 accidents sous acide niflumique, 23 sous ibuprofène et 11 sous acide tiaprofénique [8]. Le délai moyen d'apparition était de 5 jours  $\pm$  5 jours, avec une médiane de 3 jours. Ces AINS avaient été prescrits pour fièvre ou douleur et, dans 33,8 % des cas, en dehors des conditions de l'AMM. L'AINS était associé à un salicylé dans 22 cas et à de la cortisone dans 2 cas et était administré à une dose supérieure à celle recommandée dans 23 % des cas, et pour une durée supérieure à celle recommandée dans 12 % des cas, ce qui constitue des facteurs de risque supplémentaires pour les complications gastro-intestinales. Même en l'hypothèse d'un sous-signalment, ces complications sont donc tout à fait exceptionnelles. Ce risque est un peu supérieur lorsque l'AINS est donné au long cours dans le cadre de maladies rhumatologiques inflammatoires chroniques.

D'autres études épidémiologiques plus anciennes sont rassurantes. En effet, de vastes études recensant les complications de l'ibuprofène comparativement au paracétamol dans le contexte de la fièvre sont disponibles; à titre d'exemple, nous citerons :

- une étude ouverte, incluant 30 144 enfants, n'a pas retrouvé d'hémorragie digestive [15],
- une étude randomisée incluant 84 182 enfants, dont la moitié sous ibuprofène [16] a retrouvé 4 cas sous ibuprofène, permettant de chiffrer le risque de saignement à 7,2/100 000 enfants (pour un intervalle de confiance 95 % compris entre 2 et 18),
- une étude génétique récente, de type cas-témoins (29 cas d'hémorragie digestive sous AINS contre 52 témoins appariés), a montré que certains génotypes du cytochrome CYP2C9 (impliqué dans le métabo-

lisme des AINS) sont beaucoup plus fréquents chez les malades qui ont saigné [20]. On peut se demander, si dans les années à venir, une étude pharmacogénétique ne pourrait pas permettre d'identifier les malades à risque de saignement digestif avant une prescription d'AINS.

Dans des recommandations récentes concernant l'usage des antisécrotoires chez l'enfant, l'AFSSAPS a déconseillé d'ajouter des inhibiteurs de la pompe à proton lors d'un traitement court par AINS chez l'enfant [21]. Récemment, les recommandations de l'AFSSAPS concernant les antalgiques chez l'enfant [5] précisent que le risque d'ulcération est modéré si le traitement est court.

### Quel risque de complication rénale ?

Des cas très rares d'insuffisance rénale aiguë sous ibuprofène ou d'autres AINS ont été rapportés. Dans l'étude de Lesko incluant 84 792 enfants [16] comme dans celle d'Ashraf incluant 30 144 enfants [15], aucun cas d'insuffisance rénale n'a été rapporté. En 1997, une étude portant sur 288 enfants hospitalisés a montré que les effets de l'ibuprofène pédiatrique sur la fonction rénale étaient extrêmement faibles et équivalents à ceux du paracétamol [22].

Rappelons ici que la déshydratation, en particulier par les vomissements des gastro-entérites sévères, favorise cet effet indésirable grave. En réalité, l'insuffisance rénale est probablement sous-diagnostiquée si la diurèse est conservée, mais elle reste tout à fait exceptionnelle et réversible [9]. *“La toxicité rénale est rare, néanmoins, toute prescription doit être précédée de la correction des états de déshydratation et d'hypovolémie”* conseille l'AFSSAPS dans ses recommandations de 2009 [5].

## Quel risque d'aggravation d'une infection ?

On sait que la **varicelle** peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté.

**Les cas de fasciite nécrosante**, publiés entre 1981 et 1995 (39 cas), sont beaucoup plus fréquents si l'enfant reçoit un AINS alors qu'il a la varicelle ; 3 études cas-témoins ont été publiées depuis 1997, 2 sont en faveur du risque lié à la varicelle avec un OR de 3,9 à 10,2 [23-25]. Les observations de fasciite nécrosante (signalées au système de pharmacovigilance en France) ont été colligées et comparées à une population témoin sans infection cutanée. 38 cas ont été signalés entre 2000 et 2004 : 12 nourrissons (0-23 mois), 16 enfants (2-15 ans) et 10 adultes (>15 ans), et 228 sujets contrôles ont été sélectionnés. Parmi les patients, 25 avaient été exposés à l'ibuprofène et 24 avaient la varicelle. L'*odds ratio* était à 31,38 pour l'exposition à l'AINS (IC 95 % : 6,40-153,84), et de 17,55 (IC 95 % : 3,47-88,65) pour l'infection virale [26]. Cette association ne peut cependant être interprétée comme une relation de cause à conséquence.

L'aggravation probable des infections cutanées, avec en particulier la gravissime fasciite nécrosante au cours de la varicelle, a donc amené à une "mise en garde", contre l'administration d'AINS lors de la varicelle (ou de toute autre infection de la peau), communiqué officiel de l'AFSSAPS le 15 juillet 2004.

Une très récente synthèse mentionne également la probable association entre AINS et infection sévère à streptocoque A [12].

Des cas de **pleurésies purulentes** (avec une seule publication [27]) et des abcès rétro-

pharyngés (pas de publication retrouvée) ont été signalés alors que ces enfants recevaient des AINS, sans doute aussi à cause de la gravité de leur état avant le diagnostic : simple coïncidence ou relation de cause à effet ? Personne ne peut encore le dire.

Ces événements ont entraîné des prises de positions radicales, certains médecins sont totalement "opposés" aux AINS dès qu'il y a fièvre et infection, sans que l'on puisse dire aujourd'hui si cette attitude extrême est utile. Ces résolutions dogmatiques, étayées au mieux par le principe de précaution et au pire par la peur, ne sont pas scientifiquement établies [28]. De même, on ne peut recommander de prévenir ce risque par l'administration systématique d'antibiotiques.

## Quels sont les risques d'un surdosage ?

La toxicité de l'ibuprofène est liée à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, c'est-à-dire à ses propriétés pharmacologiques connues en thérapeutique. La majorité des intoxications aiguës par l'ibuprofène sont asymptomatiques ou ne présentent que des symptômes très modérés, ceux des effets indésirables majorés [29]. Cet avantage est une sécurité pour les enfants, en comparaison du risque de nécrose hépatique des intoxications au paracétamol.

## Quelles sont les contre-indications de l'ibuprofène ?

Classiquement, selon les RCP, les contre-indications sont un antécédent d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles que les autres AINS ou l'aspirine ; un ulcère gastro-duodéal en évolution ; une insuffisance hépatocellulaire sévère ; une

insuffisance rénale sévère ; une insuffisance cardiaque sévère non contrôlée ; et enfin, le lupus érythémateux disséminé où l'ibuprofène est susceptible d'être associé à une méningite aseptique. Un trouble de la coagulation, inné ou acquis, fait partie des précautions d'emploi où le rapport bénéfice/risque doit être pesé soigneusement.

Au total, les vraies contre-indications sont donc exceptionnelles.

### Peut-on prescrire l'ibuprofène dans le traitement de la douleur de l'amygdalectomie ?

Les avis et les attitudes diffèrent. Dans une synthèse publiée en 2007 sont réinterprétés les résultats contradictoires de 4 méta-analyses récentes (2003 à 2006), dont 1 de la *Cochrane Collaboration*, sur la prévalence de l'hémorragie après amygdalectomie en cas d'utilisation des AINS à la place des morphiniques [9, 30]. En conclusion, d'après E. Lautret-Leca, le risque est augmenté de façon variable selon les études, avec des *odds ratio* compris entre 0,9 et 3,8. En revanche, la fréquence des nausées et vomissements est diminuée (*odds ratio* : 0,4) par rapport à l'utilisation de morphiniques. L'utilisation d'AINS pour la douleur post-amygdalectomie pourrait ainsi induire deux hémorragies postopératoires de plus pour 100 malades opérés [9].

La méta-analyse de la *Cochrane* a revu 13 essais randomisés chez 955 enfants âgés de moins de 16 ans et conclu, à l'inverse, que les AINS n'augmentent ni le risque périopératoire ni celui de reprise chirurgicale [30].

Dans une étude rétrospective de 2008, sur 1 160 dossiers d'enfants opérés d'amygdalectomie, 673 n'avaient pas

reçu d'AINS et 487 en avaient reçu (ibuprofène postopératoire). Les taux de saignement postopératoires ont été respectivement de 0,7 % et 1 % ( $p = 0,75$  ; non significatif). Les auteurs (équipe américaine) pensent que l'utilisation est licite [31].

Par prudence, les AINS restent contre-indiqués en France dans cette indication, l'AFSSAPS et la SFAR l'ont confirmé récemment [5, 32] alors que d'autres pays, comme la Grande-Bretagne, les emploient.

### Peut-on prescrire l'ibuprofène à un enfant asthmatique ?

Dans la plupart des cas, les AINS peuvent être prescrits chez les enfants asthmatiques. Seulement 2 % environ des enfants asthmatiques verront leur symptomatologie aggravée par la prise d'AINS. L'étude de Lesko sur plusieurs dizaines de milliers d'enfants a même montré que les enfants asthmatiques prenant de l'ibuprofène présentaient un taux d'hospitalisation identique et un taux de consultation externe inférieur à ceux prenant du paracétamol [16]. Néanmoins, l'ibuprofène est bien entendu contre-indiqué en cas d'antécédent d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles que d'autres AINS et l'aspirine.

### Qu'apporte l'ibuprofène dans la prise en charge de la douleur traumatique ?

Après l'étude de Clark qui avait montré que l'ibuprofène était plus efficace que le paracétamol et la codéine dans une étude randomisée chez 336 enfants atteints de traumatisme, une nouvelle étude a montré que lui associer un antalgique de niveau 3,

l'oxycodone, n'améliorait pas les scores de douleur [33, 34]. Une enquête américaine a rapporté que l'ibuprofène était l'antalgique le plus utilisé par les familles à domicile, après une fracture traitée à l'hôpital [35].

Dans une étude très récente, la douleur de 32 enfants recevant paracétamol et codéine a été comparée à celle de 34 enfants recevant de l'ibuprofène (10 mg/kg) pour une douleur traumatique : les scores de douleur ont été comparables [36]. Dans une autre étude chez 244 enfants avec fracture du bras, les scores et les signes de douleur évalués pendant 3 jours, ont été comparables entre les 169 recevant l'ibuprofène et les 167 recevant paracétamol et codéine [37].

L'ibuprofène est donc l'antalgique à privilégier dans ces situations ; en cas d'analgesie insuffisante, les autres molécules pourront être associées. Au final, l'AFSSAPS [5] a recommandé l'utilisation de l'ibuprofène pour la douleur traumatique.

### Et pour la douleur des otites et des angines ?

Les douleurs des otites comme, à un moindre degré, celles des angines est souvent intense malgré la prise de paracétamol, comme l'ont montré des études incluant plusieurs milliers de jeunes patients [38, 39].

Selon l'AFSSAPS [5], *“Les douleurs des angines étant souvent modérées, il est recommandé de prescrire en première intention un antalgique de palier 1. Le paracétamol et l'ibuprofène semblent d'efficacité équivalente dans cette indication (Grade B)”*.

*“L'intensité de la douleur de l'otite peut conduire à recommander une association d'antalgiques. Une étude française de 1996 montre la supériorité de l'ibuprofène par*

*rapport au placebo chez 219 enfants [40]. Il est recommandé d'utiliser le paracétamol et l'ibuprofène (Grade B)”*.

### Quelle est la place de l'ibuprofène dans le traitement des céphalées de l'enfant ?

Parmi les céphalées de l'enfant, les migraines sont les mieux connues et étudiées. Elles peuvent être distinguées des céphalées de tension au cours de la consultation, grâce aux critères diagnostiques précis de l'IHS (*International Headache Society*) [41]. Le diagnostic est clinique. 5 % des enfants ont des migraines à l'âge de 5 ans, et 10 % à l'âge de 10 ans, autant de garçons que de filles, et cette prévalence atteint 15 % à l'adolescence où la prédominance féminine apparaît [42]. En pratique, l'association des deux types de céphalées est fréquente : les enfants et adolescents font facilement la différence entre les grosses crises typiques de migraine – qu'il faut interrompre par un traitement médicamenteux approprié – et les petits maux de tête avec lesquels on peut vivre et qui ne nécessitent pas de prise médicamenteuse selon les recommandations de l'ANAES de 2003 [42].

En 2008, une méta-analyse du traitement médicamenteux de la migraine de l'enfant a répertorié 139 publications, mais inclus finalement seulement 11 essais randomisés de méthodologie suffisante, dont 2 concernent l'ibuprofène [43-45]. Dans ces deux études, l'ibuprofène a procuré un soulagement significatif, avec un NNT calculé à 2,4 pour un soulagement partiel à 2 heures, et à 4,9 pour un soulagement total à 2 heures, résultats supérieurs à ceux du paracétamol. L'ibuprofène doit donc être utilisé en première ligne dans le traitement de la migraine, il est recommandé par l'AFSSAPS dans cette indication [5].

## Et dans la dysménorrhée ?

Une revue *Cochrane* retrouve l'efficacité des AINS pour soulager la dysménorrhée [46]. L'AFSSAPS a récemment recommandé l'utilisation de l'ibuprofène pour la dysménorrhée [5].

## Quel est l'intérêt de l'ibuprofène dans la douleur dentaire ?

Chez l'enfant de 1 mois à 15 ans, l'ANAES (mars 2000) [19] recommande dans les suites d'extraction de dents de lait, un traitement antalgique de palier 1 en deuxième intention. Dans le cas des extractions de dents définitives, de sagesse et/ou germectomie, il est recommandé de prescrire un antalgique de palier 1 pendant 48 heures et, en deuxième intention, un antalgique de palier 2. Une étude récente [47] a montré que l'ibuprofène (5 mg/kg) seul ou associé à du paracétamol (15 mg/kg) est plus efficace que le paracétamol à dose normale ou élevée (20 mg/kg) pour soulager les enfants après une extraction dentaire réalisée sous anesthésie générale.

## Quelles associations sont recommandées ?

Dans la prise en charge antalgique des douleurs postopératoires, l'association de plusieurs molécules de mode d'action différent est recommandée. *“Pour des douleurs de moyenne à forte intensité, l'association AINS-paracétamol est recommandée dans le cadre d'une stratégie analgésique multimodale”* (AFSSAPS 2009).

De même, l'association avec un morphinique – soit faible, de palier 2 (codéine ou tramadol ou nalbuphine), soit fort (morphine) – est tout à fait conseillée si la

douleur n'est pas contrôlée par les antalgiques de palier 1.

En revanche, l'association de plusieurs AINS entre eux est formellement contre-indiquée.

## Conclusion

Il ressort de toutes ces études que l'ibuprofène pédiatrique est efficace pour soulager la douleur, seul ou en association, et comporte des effets indésirables modérés. Le rapport bénéfice/risque est satisfaisant. Son action antalgique puissante le fait employer en première intention dans diverses douleurs chez l'enfant.

## Bibliographie

1. AUTRET-LECA E. A general overview of the use of ibuprofen in paediatrics. *Int J Clin Pract Suppl*, 2003 ; 135 : 9-12.
2. RAINSFORD KD. Ibuprofen : pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology*, 2009 ; 17 : 275-342.
3. BEAVER WT. Review of the analgesic efficacy of ibuprofen. *Int J Clin Pract Suppl.*, 2003 ; 135 : 13-17.
4. DERRY C, DERRY S, MOORE RA, MCQUAY HJ. Single dose oral ibuprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009 ; 3 : CD001548.
5. AFSSAPS Recommandations de bonne pratique : Prise en charge médicamenteuse de la douleur aiguë et chronique chez l'enfant. Juin 2009. Recommandations et argumentaire téléchargeables <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations-de-bonne-pratique>
6. KOKKI H. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for postoperative pain : a focus on children. *Paediatr Drugs*, 2003 ; 5 : 103-123.
7. LITALIEN C, JACQZ-AIGRAIN E. Risks and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children : a comparison with paracetamol. *Paediatr Drugs*, 2001 ; 3 : 817-858.
8. AUTRET-LECA E, BENSOUA-GRIMALDI L, MAURAGE C, JONVILLE-BERA AP. Complications gastro-intestinales associées aux AINS chez l'enfant. *Thérapie*, 2007 ; 62 : 173-176.

9. AUTRET-LECA E, BENSOUDA-GRIMALDI L, GOLDWIRTH L, JONVILLE-BERA AP. Anti-inflammatoires non stéroïdiens et analgésie postopératoire: encore des controverses. *Arch Pediatr*, 2007; 14: 955-957.
10. PERROTT DA, PIIRA T, GOODENOUGH B, CHAMPION GD. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2004; 158: 521-526.
11. REINERT P. Ibuprofène: controverses. Médecine thérapeutique/Pédiatrie, volume 7, N°3, pp. 159-60, mai-juin 2004,
12. SOUTHEY ER, SOARES-WEISER K, KLEIJNEN J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr Med Res Opin*, 2009; 25: 2207-2222.
13. PIERCE CA, VOSS B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: A meta-analysis and qualitative review. The annals of pharmacotherapy 2010. Published Online, 11 February 2010. [www.theannals.com](http://www.theannals.com), DOI 10.1345/aph.1M332.
14. TITCHEN T, CRANSWICK N, BEGGS S. Adverse drug reactions to non steroidal anti-inflammatory drugs, COX2 inhibitors and paracetamol in a paediatric hospital. *Br J Clin Pharmacol*, 2005, 59: 718-723.
15. ASHRAF E, FORD L, GEETHA R, COOPER S. Safety profile of ibuprofen suspension in young children. *Inflammopharmacology*, 1999; 7: 219-225.
16. LESKO SM, MITCHELL AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA*, 1995; 273: 929-933.
17. LESKO SM, MITCHELL AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics*, 1999; 104: e39.
18. LESKO SM. The safety of ibuprofen suspension in children. *Int J Clin Pract Suppl*, 2003; 135: 50-53.
19. ANAES Evolution et stratégie de prise en charge de la douleur aiguë en ambulatoire chez l'enfant de 1 mois à 15 ans. Mars 2000. [http://www.has.sante.fr/portail/jcms/c\\_272030](http://www.has.sante.fr/portail/jcms/c_272030)
20. PILOTTO A, SERIPA D, FRANCESCHI M *et al*. Genetic susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastroduodenal bleeding: role of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Gastroenterology*, 2007; 133: 465-471.
21. AFSSAPS. Recommandations de bonne pratique: Antisécrotoires chez l'enfant. Juin 2008.
22. LESKO SM, MITCHELL AA. Renal function after short-term ibuprofen use in infants and children. *Pediatrics*, 1997; 100: 954-957.
23. CHOO PW, DONAHUE JG, PLATT R. Ibuprofen and skin and soft tissue superinfections in children with varicella. *Ann Epidemiol*, 1997; 7: 440-445.
24. ZERR DM, ALEXANDER ER, DUCHIN JS *et al*. A case-control study of necrotizing fasciitis during primary varicella. *Pediatrics*, 1999; 103 (4 Pt 1): 783-790.
25. LESKO SM, O'BRIEN KL, SCHWARTZ B *et al*. Invasive group A streptococcal infection and nonsteroidal antiinflammatory drug use among children with primary varicella. *Pediatrics*. 2001; 107: 1108-1115.
26. SOUYRI C, OLIVIER P, GROLEAU S, LAPEYRE-MESTRE M. Severe necrotizing soft-tissue infections and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Dermatol*, 2008; 33: 249-255.
27. BYINGTON CL, SPENCER LY, JOHNSON TA *et al*. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations. *Clin Infect Dis*, 2002; 34: 434-440.
28. ANNEQUIN D. Ibuprofène: une rumeur fébrile. Médecine thérapeutique/Pédiatrie. 2004 : 7 (3): pp. 162-164.
29. VOLANS G, MONAGHAN J, COLBRIDGE M. Ibuprofen overdose. *Int J Clin Pract Suppl*, 2003; 135: 54-60.
30. CARDWELL M, SIVITER G, SMITH A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and perioperative bleeding in paediatric tonsillectomy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005; 2: CD003591.
31. JEYAKUMAR A, BRICKMAN TM, WILLIAMSON ME *et al*. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and postoperative bleeding following adenotonsillectomy in pediatric patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008; 134: 24-27.
32. Conférence d'experts SFAR/ADARPEF/CAR ORL. Anesthésie pour amygdaléctomie chez l'enfant. Texte court – Octobre 2006.
33. CLARK E, PLINT AC, CORRELL R *et al*. A randomized controlled trial of acetaminophen, ibuprofen, and codeine for acute pain relief in children with musculoskeletal trauma. *Pediatrics*, 2007; 119: 460-467.
34. 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: 627-633.

35. DRENDEL AL, LYON R, BERGHOLTE J, KIM MK. Outpatient pediatric pain management practices for fractures. *Pediatr Emerg Care*, 2006; 22 : 94-99.
36. FRIDAY JH, KANEGAYE JT, McCASLIN I *et al.* 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 : 711-716.
37. DRENDEL AL, GORELICK MH, WEISMAN SJ *et al.* A randomized clinical trial of ibuprofen versus acetaminophen with codeine for acute pediatric arm fracture pain. *Ann Emerg Med*, 2009; 54 : 553-560.
38. NARCY P *et al.* Gestion thérapeutique et évaluation objective de la douleur chez les enfants consultant pour une douleur pharyngée aiguë (étude Gavroche). *Médecine & Enfance*, 2005; 25 : 362-367.
39. NARCY P *et al.* Gestion thérapeutique et évaluation objective de la douleur chez les enfants consultant pour une otite moyenne aiguë (étude Gavroche). *Médecine & Enfance*, 2005; 25 : 686-691.
40. BERTIN L, PONS G, D'ATHIS P *et al.* A randomized, double-blind, multicentre controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media in children. *Fundam Clin Pharmacol*, 1996; 10 : 387-392.
41. Headache classification subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders 2nd edition. *Cephalalgia*, 2004; 24 Supplement 1.
42. ANAES. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et l'enfant. Aspects cliniques et économiques. Recommandations pour la pratique clinique. 2003.
43. SILVER S, GANO D, GERRETSEN P. Acute treatment of paediatric migraine : A meta-analysis of efficacy. *J Paediatr Child Health*, 2008; 44 : 3-9.
44. HAMALAINEN ML, HOPPU K, VALKEILA E, SANTA-VUORI P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children : a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology*, 1997; 48 : 103-107.
45. LEWIS DW, KELLSTEIN D, DAHL G *et al.* Children's ibuprofen suspension for the acute treatment of pediatric migraine. *Headache*, 2002; 42 : 780-786.
46. MARJORIBANKS J, PROCTOR M, FARQUHAR C, DERKS RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010; 1 : CD001751.
47. 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 : 169-177.

---

Réalités Pédiatriques – Numéro spécial – Septembre 2010

Photo de couverture : © Marinou M - Fotolia.com

Editeur : Performances Médicales – 91, avenue de la République – 75011 Paris

Numéro de commission paritaire : 0112 T 81118 – ISSN : 1266-3697

Directeur de la Publication : Dr Richard Niddam

Tél. : 01 47 00 67 14 – Fax : 01 47 00 69 99 – e-mail : info@performances-medicales.com

Imprimeries de Champagne – Langres

**Avec le soutien institutionnel de Pfizer Santé Familiale**