

## BiblioActu

MARS 2026

Michel Galinski

Anna Bouchara

Virginie-Eve Lvovschi

JAMA | Original Investigation

### Acetaminophen (Paracetamol) or Opioid Analgesia Added to Ibuprofen for Children's Musculoskeletal Injury Two Randomized Clinical Trials

Samina Ali, MD; Terry P. Klassen, MD, MSc; Patricia Candelaria, BScN; Maala Bhatt, MD, MSc; Scott Sawyer, MD; Antonia Stang, MD, MBA; Maryna Yaskina, PhD; Anna Heath, PhD; Petros Pechlivanoglou, PhD; Martin Offringa, MD, PhD; Amy L. Drendel, DO, MS; Serena Hickes, BA, DSW; Naveen Poonai, MD, MSc; for the KidsCAN PERC Innovative Pediatric Clinical Trials No OUCH Study Team

#### Pourquoi cet article-là ?

Le concept d'analgésie multimodale est devenu un pilier de la prise en charge de la douleur aiguë. Or les preuves scientifiques de ce concept ne semblent pas si solides, impactant les idées reçues facilement acceptées d'une modalité qui semble pourtant intuitive. Même s'il est entendu que l'association de certains antalgiques ayant des modes d'action différents ont une interaction positive entre eux (additive ou synergique), les données de la littérature montrent que combiner des antalgiques n'est ni systématiquement efficace, ni toujours sûr, et d'autres études sont encore nécessaires pour préciser quelles associations d'antalgiques ont leur place dans quelles situations. Des travaux chez l'adulte ont ainsi montré que certaines associations n'étaient pas plus efficaces qu'une monothérapie. Par exemple l'association paracétamol et opioïde n'est pas plus efficace que l'opioïde seul, cette démonstration ayant été faite dans plusieurs études. En revanche, d'autres travaux ont montré dans les coliques néphrétiques que l'association AINS et morphine était significativement plus efficace que l'un ou l'autre seuls ...

⇒ Ce travail permet de renforcer les données déjà existantes sur les limites de l'analgésie multimodale médicamenteuse, même s'il est entendu que l'association de certains antalgiques ayant des modes d'action différents ont une interaction positive entre eux (additive ou synergique), permettant une meilleure analgésie et/ou une réduction du risque d'évènement indésirable.

#### Les articles de référence pour mieux comprendre le contexte :

1. Bijur PE, Friedman BW, White D, Wollowitz A, Campbell C, Jones MP, Chang AK, Gallagher EJ. Randomized clinical trial of intravenous acetaminophen as an adjunct to IV hydromorphone for acute severe pain in emergency department patients. *Acad Emerg Med* 2020;27:717- 724;
2. Chang E, Bijur P, Esses D, Barnaby DP, Baer J. Effect of a single dose of oral opioid and nonopioid analgesics on acute extremity pain in the emergency department. A randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:1661-7.
3. Dhebaria T, Sivitz A, Tejani C. Does intravenous acetaminophen reduce opioid requirement in pediatric emergency department patients with sickle cell crises. *Acad Emerg Med* 2021 ;28 :639-646
4. Minotti B, Mansella G, Sieber R, Ott A, Nickel CH, Bingisser R. Intravenous acetaminophen does not reduce morphine use for pain relief in emergency department patients: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Acad Emerg Med* 2022; 29(8):954-962
5. Friedman BW, Irizarry E, Chertoff A, Feliciano C, Solorzano C, Zias E, Gallagher J. Ibuprofen plus acetaminophen versus ibuprofen alone for acute low back pain: an emergency department-based randomized study. *Acad Emerg Med* 2020;27:229-235
6. Delage N, Maaliki H, Beloeil H, Benhamou D, Mazoit X. A study of interaction using sequential analysis and isobolographic analysis *Anesthesiology* 2005; 102: 1211-6

7. Beloeil H, Delage N, Nègre I, Mazoit JX, Benhamou D. The median effective dose of nefopam and morphine administered intravenously for postoperative pain after minor surgery : a prospective randomized double-blinded isobolographic study of their analgesic action. *Anesth Analg* 2004 ;98 :395-400
8. Zeidan A, Mazoit JX, Abdulah MA, Maaliki H, Ghattas TH, Saifan A. Median effective dose (ED50) of paracetamol and morphine for postoperative pain : a study of interaction. *Br J Anaesth* 2014 ;112 :118-23
9. Safdar et al Intravenous morphine plus ketorolac is superior to either drug alone for treatment of acute renal colic. *Ann Emerg Med* 2006 ;48:173-181

### **Objectifs, type d'étude et méthodologie :**

L'objectif de cette étude était de mesurer l'intérêt de l'association Ibuprofène-paracétamol et Ibuprofène-hydromorphone par rapport à l'Ibuprofène seul, per os, chez des enfants ayant des douleurs aiguës musculo-squelettiques et pouvant verbaliser une EN. Il s'agissait d'un essai contrôlé randomisé en double aveugle multicentrique (6 services d'urgences pédiatriques canadiens). Ce travail avait une particularité puisqu'il mêlait 2 essais simultanés, l'un comprenant 3 groupes et l'autre 2, c'est-à-dire sans le groupe opioïde. L'idée était de permettre d'inclure des patients qui auraient pu être réticents à recevoir un opioïde (ou leurs parents) et qui auraient refusé de participer en incluant ce « choix » de façon assumé méthodologiquement avant randomisation et double aveugle.

#### **- essai contrôlé randomisé en double aveugle multicentrique en intention de traiter**

Le plan d'analyse avait été publié antérieurement : Heath A, et al. *Trials*. 2020. doi:10.1186/s13063-020-04503-y. Les analyses ont été réalisées en intention de traiter.

**- Critères d'inclusion :** Enfants âgés de 6 à 17 ans présentant une lésion aiguë de membre (< 24 heures) sans déformation apparente ni atteinte neurovasculaire, sans indication opératoire, et EN  $\geq$  5/10.

#### **- Interventions**

Les patients/parents donnaient donc tout d'abord leur avis sur le choix de l'étude. Soit celle avec 3 groupes et la possibilité de recevoir un opioïde, soit celle avec 2 groupes. Puis les enfants recevaient les placebos et médicaments aux posologies médicamenteuses suivantes : Ibuprofène : 10 mg/kg (maximum 600 mg) ; Paracétamol : 15 mg/kg (maximum 1 000 mg) ; Hydromorphone : 0,05 mg/kg (maximum 5 mg).

Tous les médicaments et placebos de l'étude ont été administrés sous forme liquide en une seule dose orale. Une analgésie de secours possible à tout moment était laissée à la discrétion de l'équipe clinique.

#### **- Critères de jugement principaux**

L'Efficacité était définie par l'EN T60 minutes après l'administration du médicament.

La sécurité était définie par la proportion d'enfants présentant un effet indésirable.

#### **- Critères de jugement secondaires**

Pour l'efficacité : la proportion de participants ayant obtenu un score EN T60 < 3 et ayant eu une réduction d'au moins 2 points d'EN à T60, l'évolution des scores de douleur à 30, 90 et 120 min après l'administration du médicament, immédiatement après la radiographie, et au moment de l'examen médical. La durée de séjour aux urgences, l'utilisation d'antalgiques de secours dans les 60 minutes suivant l'administration du médicament, et le délai d'obtention d'une EN < 3 étaient également comparés.

Pour la sécurité : la proportion d'effets indésirables graves, de sédation cliniquement importante définie comme un score de Ramsay > 3, et la description de chaque type d'EI spécifique (par exemple, nausées, vertiges, démangeaisons).

#### **- Taille de l'échantillon**

Le calcul était basé sur un test bilatéral, un risque  $\alpha$  de 0,05 et une puissance de 0,95 ainsi que sur une différence minimale cliniquement pertinente 1,5 sur EN (écart-type de 2,7).

Finalement il fallait inclure 105 patients par groupe pour l'essai avec 3 groupes (en tenant compte d'une correction de Bonferroni) et 85 pour l'essai avec 2 groupes. Au total, prenant en compte 10% de données manquantes pour le critère de jugement principal, 540 patients devaient être inclus.

La participation à l'essai « sans opioïdes » ayant été plus élevée, une modification du ratio de randomisation pour l'essai avec opioïdes a été réalisé en cours d'étude passant de 1:1:1 à 1:1:2 avec une légère perte de puissance compensé par un choix initiale d'une puissance de 0,95.

### Résultats :

Les données ont pu être analysées pour 415 des 450 patients inclus (92,2 %) pour l'essai sans opioïde et 238 des 249 patients inclus (95,6 %) pour l'essai avec les opioïdes (détails ci-dessous). Les données démographiques et scores de douleur initiale étaient similaires dans tous les groupes d'étude et les 2 essais, ce qui a permis de fusionner les essais. L'âge moyen était de 11 ans. Pour 40% environ les enfants présentaient des fractures. Quasiment tous les enfants sont restés ambulatoires (95.6-99.1%).

#### Pour les critères de jugement principal :

- L'intensité de la douleur à T60 minutes n'était pas significativement différente entre les groupes (tableau).
- Il y avait 4 fois plus d'effets indésirables dans le groupe avec hydromorphone comparativement aux 2 groupes sans opioïde.

#### Pour les critères de jugement secondaires

- Aucun des 6 critères secondaires concernant l'efficacité ne distinguait significativement les 3 groupes, en particulier, ni l'intensité de la douleur à T30, T90 ou T120, ni le taux d'EN < 3/10, ni le taux de diminution d'au moins 2 points.
- Il n'y a eu aucun événement indésirable (EI) grave. Les EI qui distinguaient significativement les groupes avec opioïde et sans opioïdes étaient vertiges, somnolence, anxiété, nausées et vomissements en défaveur du groupe opioïdes.

Tableau : Principaux résultats

|                                       | ENT <sub>0</sub> , moy<br>(écart-type) | ENT <sub>30</sub> , moy<br>(écart-type) | ENT <sub>60</sub> , moy<br>(écart-type) | Effets indésirables<br>N (%) | ENT <sub>60</sub> <3<br>N (%) | ENT <sub>0</sub> -ENT <sub>60</sub> ≥-2/10<br>N(%) |
|---------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------|
| Ibuprofène + hydromorphone<br>(N=107) | 6,5 (1,9)                              | 5,4 (2,4)                               | 4,8 (2,6)                               | 31 (28,2)                    | 25 (23,4)                     | 48 (44,9)                                          |
| Ibuprofène + paracétamol<br>(N=272)   | 6,4 (1,8)                              | 5,3 (2,2)                               | 4,6 (2,4)                               | 18 (6,1)                     | 54 (19,9)                     | 127 (47,0)                                         |
| Ibuprofène<br>(N=274)                 | 6,4 (1,7)                              | 5,3 (2,2)                               | 4,6 (2,3)                               | 17 (5,8)                     | 53 (19,3)                     | 133 (48,7)                                         |

### Les PLUS / les déceptions :

**1/ La condition statistique de fusion de 2 essais randomisée est suffisamment décrite** dans cette étude et assumée de façon transparente dans le titre.

Il y a une démarche de contournement du manque de data en pédiatrie par morphinophobie qui mérite notre attention, et les investigateurs ont pu tester un opioïde qui n'était pas du standard of care.

**C'est bien mais...**

- Moins de 10% des éligibles ont été inclus...

- Comme l'écrivent les auteurs, une des limites de cette étude son champs de douleur très limité (douleurs de membres musculosquelettiques).

**2/ Aucun bénéfice retrouvé, cela permet d'éviter des associations inutiles** voire avec plus d'effets secondaires, avec des doses de traitement de référence.

**C'est bien mais..**

C'est étonnant de ne pas avoir pas pour l'association AINS/paracétamol un effet faible, même non significatif. Aucune explication n'est proposée en discussion. Le rôle des placebos en randomisation n'est pas même évoqué.

**3/ Cet article remet directement en cause la classification des antalgiques en paliers** en fonction d'une puissance d'action supposée puisque dans ce travail, les antalgiques non-opioides sont administrés seuls même pour des douleurs sévères. Bien que cela rejoigne les connaissances concernant la douleur aigue particulièrement en médecine d'urgence sur la non-pertinence de cette classification par paliers, cela n'apparaît qu'en filigrane et n'est à aucun moment revendiqué par les auteurs.

**Sauf que...**

En prouvant que les AINS seuls font aussi bien qu'une association, les auteurs prouvent aussi l'insuffisance d'antalgie (seulement 20% d'enfants soulagés à 1 heure). Pourtant, il n'y a AUCUN Rescue effectué dans cette étude à T60 (0 dans les 3 groupes) malgré une douleur au moins modérée (EN moyenne entre 4 et 5). Le rescue était laissé à la discrétion des praticiens, et n'est pas développé dans le study protocole de l'article publié en amont. Les résultats invitent à des protocoles systématiques. Enfin, il faut rester prudent concernant une généralisation des résultats du « groupe opioïde », car l'hydromorphone n'est pas l'opioïde de référence en France, ou au Canada, et sa biodisponibilité reste très variable comme le rappelle les auteurs.

## Conclusion

Ce travail montrerait que l'ajout de paracétamol ou d'hydromorphone à l'ibuprofène n'apporte aucun bénéfice antalgique supplémentaire par rapport à l'ibuprofène en monothérapie pour les douleurs musculosquelettiques de membre chez les enfants entre 6 et 17 ans, incluant des fractures comme des lésions musculo-ligamentaires.

Une autre information apportée par ce travail est que **l'ibuprofène seul a permis d'atteindre seulement un soulagement (EN<3/10) chez 20 % des enfants. Une réévaluation systématique précoce (45 à 60 minutes après la première administration) est indispensable.**

Par ailleurs l'administration de l'hydromorphone est associée à quatre fois plus d'effets indésirables, même si ceux-ci ne sont jamais graves.

## Citation

Ali S, Klassen TP, Candelaria P, Bhatt M, Sawyer S, Stang A, Yaskina M, Heath A, Pechlivanoglou P, Offringa M, Drendel AL, Hickes S, Poonai N; KidsCAN PERC Innovative Pediatric Clinical Trials No OUCH Study Team. Acetaminophen (Paracetamol) or Opioid Analgesia Added to Ibuprofen for Children's Musculoskeletal Injury: Two Randomized Clinical Trials. JAMA. 2026 Jan 8:e2525033. doi: 10.1001/jama.2025.25033. Epub ahead of print. PMID: 41505155; PMCID: PMC12784265.