

Prise en charge de la douleur des enfants drépanocytaires aux urgences : recommandations et état des lieux dans le Réseau Mère–Enfant de la francophonie

Pain management of children with sickle cell disease in the emergency department: recommendations and current situation in the French-Speaking Mother and Child Network

F. Angoulvant · S. Redant · L. Holvoet · B. Millet · A. Ferster · J. Andreu-Gallien

Reçu le 28 juin 2011 ; accepté le 21 septembre 2011
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Résumé La drépanocytose est une pathologie fréquente en France, et les douleurs survenant lors des crises vaso-occlusives (CVO) sont un des principaux motifs de consultation aux services d'accueil et de traitement des urgences (SAU), notamment en pédiatrie. La prise en charge de la douleur chez l'enfant drépanocytaire au SAU doit suivre les recommandations nationales mises à jour en janvier 2010 par la Haute Autorité de santé. L'identification rapide de ces patients et l'évaluation de la douleur par des échelles adaptées sont des étapes indispensables à cette prise en charge. Le traitement médicamenteux fait appel aux antalgiques de paliers 1 (paracétamol, ibuprofène) et 2 (codéine, nalbuphine) et rapidement si les douleurs sont sévères à de

la morphine notamment en autoadministration continue au pousse-seringue (PCA), en assurant une hydratation suffisante et une prise en charge des effets secondaires des morphiniques. Un bilan biologique comprenant hémogramme et réticulocytes est souvent nécessaire. La drépanocytose est une pathologie caractérisée par la survenue de complications sévères telles que : accident vasculaire cérébral, syndrome thoracique aigu, infection bactérienne sévère et anémie aiguë ; aussi, une surveillance attentive de ces patients est indispensable. Les patients drépanocytaires doivent être suivis en collaboration avec des centres de références spécialisés. Une étude internationale des pratiques réalisée au sein du Réseau Mère–Enfant de la francophonie (RMEF) révèle une large utilisation des échelles d'évaluation de la douleur et de la morphine en cas de CVO avec douleurs sévères chez l'enfant. En revanche, le mode d'administration de la morphine par PCA n'est pas encore employé dans tous les centres. **Pour citer cette revue :** *Réanimation 20 (2011).*

F. Angoulvant (✉) · B. Millet
Service d'accueil des urgences pédiatriques,
hôpital Robert-Debré, Assistance publique–Hôpitaux de Paris,
université Paris-Diderot, Paris-VII, 48, boulevard Sérurier,
F-75019 Paris, France
e-mail : francois.angoulvant@rdb.aphp.fr

S. Redant
Service des urgences, hôpital universitaire des enfants,
Reine-Fabiola, B-1020 Bruxelles, Belgique

L. Holvoet
Service d'hémo-immunologie, centre de la drépanocytose,
Assistance publique–Hôpitaux de Paris, université Paris-Diderot,
Paris-VII, 48, boulevard Sérurier, F-75019 Paris, France

A. Ferster
Service d'hémo-oncologie,
hôpital universitaire des enfants, Reine-Fabiola,
B-1020 Bruxelles, Belgique

J. Andreu-Gallien
Unité d'évaluation et de traitement de la douleur,
Assistance publique–Hôpitaux de Paris,
université Paris-Diderot, Paris-VII,
48, boulevard Sérurier, F-75019 Paris, France

Mots clés Drépanocytose · Crise vaso-occlusive ·
Morphine · Douleurs · Pédiatrie

Abstract Sickle cell disease is common in France, and painful episodes related to it are one of the main causes of emergency department visits. Management of acute painful episodes in children with sickle cell disease should follow the French National guidelines published by the High Authority of Health and updated in January 2010. For optimal pain management, it is important to quickly identify patients with sickle cell disease and assess their pain using validated scales. Pain can be treated using level 1 (paracetamol, ibuprofen) or level 2 analgesics (codeine, nalbuphine), and morphine in case of severe pain. Morphine can be administered using a patient-controlled analgesia (PCA) pump. Laboratory tests including complete blood count

and reticulocyte count are often necessary. Adequate hydration and prevention of side-effects of opioids is also necessary. Sick cell disease is a condition characterized by the occurrence of severe complications such as stroke, acute chest syndrome, severe bacterial infection and acute anaemia, thus requiring careful patient monitoring. Patients with sickle cell disease should be referred to specialized centres. A survey of practices conducted in the *Réseau Mère-Enfant de la francophonie* (RMEF) shows that pain assessment scales are widely used in patients with sickle cell disease and that morphine is the treatment of choice in cases of severe pain; however, the use of the PCA pumps for morphine administration is still not a common practice in the RMEF centres. **To cite this journal: *Réanimation* 20 (2011).**

Keywords Sick cell disease · Vaso-occlusive event · Pain · Morphine · Paediatrics

Introduction

La drépanocytose est une maladie génétique fréquente, qui affecte plus de 270 000 nouveau-nés par an dans le monde [1]. En plus de réduire l'espérance de vie [2,3], la drépanocytose reste grevée d'une forte morbidité tant chez l'enfant que chez l'adulte. Parmi les génotypes responsables de syndromes drépanocytaires majeurs, la forme homozygote βS , également appelée anémie falciforme, est la forme la plus fréquente en France et dans le monde et est également l'une des plus graves. Les manifestations de la drépanocytose sont multiples, avec une forte variabilité interindividuelle ; elles comprennent notamment une anémie hémolytique chronique avec des épisodes d'aggravation aiguë, des phénomènes vaso-occlusifs responsables de douleurs sévères, une susceptibilité aux infections bactériennes, des accidents vasculaires cérébraux et une hypertension artérielle pulmonaire [4,5]. La douleur chez l'enfant drépanocytaire lors d'une crise vaso-occlusive (CVO) est le motif le plus fréquent de consultation [6]. La prise en charge de cette douleur est un enjeu majeur pour le clinicien du fait des difficultés inhérentes à son diagnostic (l'enfant pouvant présenter un tableau d'atonie psychomotrice moins évocateur de douleur), à son évaluation et à son traitement. De plus, une douleur mal soulagée expose à des difficultés supplémentaires de prise en charge ultérieure, l'enfant ayant alors développé une « mémoire » de la douleur. Il est donc primordial d'assurer une prise en charge rapide et adaptée de la douleur dès les urgences. Les recommandations nationales françaises sur la prise en charge des enfants drépanocytaires destinées aux professionnels de santé, centres de références et structures de proximité ont été actualisées en janvier 2010 [7].

Après une rapide mise au point concernant l'état actuel des connaissances tant épidémiologiques que physiopatho-

logiques de la drépanocytose, nous exposerons l'organisation des soins et la prise en charge de la douleur chez l'enfant drépanocytaire aux services d'accueil et de traitement des urgences (SAU), à la lumière des recommandations nationales récemment mises à jour et d'une étude de pratiques multicentrique internationale réalisée dans 11 services d'urgences pédiatriques francophones.

Épidémiologie et physiopathologie

En France, en 2004, le nombre de patients drépanocytaires était estimé entre 6 000 et 7 000 [8]. Chaque année, plus de 350 enfants naissent avec cette maladie, principalement en région parisienne et aux Antilles [1,7]. Le diagnostic est essentiellement assuré par le dépistage néonatal systématique des enfants dont les parents sont originaires d'Afrique du Nord et subsaharienne, des Antilles et du pourtour méditerranéen. L'électrophorèse de l'hémoglobine permet d'affirmer le diagnostic en révélant une forme homozygote SS ou, moins fréquemment, une forme double hétérozygote SC ou S β .

La douleur dans la drépanocytose est de type nociceptif [9]. Historiquement, on expliquait la physiopathologie de la drépanocytose comme une conséquence de la présence d'hématies falciformées obstruant mécaniquement les capillaires et entraînant une vaso-occlusion de la microcirculation [10]. En réalité, le mécanisme est plus complexe et fait intervenir l'endothélium vasculaire, une activation plaquettaire, l'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales ainsi que des lésions d'ischémie-reperfusion [11]. Les études réalisées chez des souris transgéniques exprimant HbS ont démontré le rôle de l'inflammation dans le déclenchement des phénomènes de vaso-occlusion microvasculaire [12]. Ainsi, la vaso-occlusion est le résultat d'une interaction dynamique entre les érythrocytes, les leucocytes adhérents à la paroi vasculaire et l'endothélium vasculaire, induisant des épisodes d'occlusion microvasculaire avec ischémie, suivis de la restauration de la circulation qui provoque à son tour des lésions de reperfusion [13–16]. Ces cycles d'ischémies-reperfusions sont à l'origine d'un stress oxydatif augmentant l'expression de molécules d'adhésion cellulaire endothéliale et la synthèse de cytokines pro-inflammatoires pouvant être responsables d'hyperleucocytose [10,13,15,17,18].

L'importance du rôle des leucocytes dans la drépanocytose semble être confirmée par plusieurs études cliniques dans lesquelles un nombre élevé de leucocytes est corrélé avec la mortalité [3] ou la survenue d'un syndrome thoracique aigu [19], un accident vasculaire cérébral [20–22] et de mauvais pronostic à long terme lorsque constatée chez les nourrissons atteints de drépanocytose [23]. La présence de leucocytes adhérents dans les veinules postcapillaires

apparaît comme un facteur clé qui contribue à la vaso-occlusion [24]. Les leucocytes sont de grandes cellules rigides et peu déformables [25]. Ces propriétés physiques confèrent aux leucocytes un plus grand potentiel d'obstruction capillaire que les hématies discoïdes ou falciformées [25]. De plus, l'interaction directe entre hématies falciformées et leucocytes adhérents à la paroi vasculaire a été démontrée dans un modèle murin de vaso-occlusion induite par un traumatisme chirurgical et par l'administration de *tumor necrosis factor-alpha* (TNF α), conduisant à une diminution du flux sanguin et à la mort de la souris [16]. En revanche, des souris déficientes en sélectine P et E, molécules clés de l'adhésion leucocytaire, n'ont pas subi ces complications [16,26]. Des études in vitro ont révélé que les hématies falciformées peuvent directement se lier aux polynucléaires neutrophiles activés [27]. Des études in vivo utilisant la vidéomicroscopie à fluorescence suggèrent que la plupart des interactions entre hématies et leucocytes sont médiées par les neutrophiles adhérents à la paroi vasculaire [28]. Ainsi, l'adhésion leucocytaire joue un rôle clé dans la vaso-occlusion, et c'est potentiellement une cible thérapeutique intéressante dans la drépanocytose [10].

Cette maladie est caractérisée par une forte hétérogénéité phénotypique d'un patient à l'autre ; en effet, 5 % des patients (β S homozygotes) représentent 30 % des CVO nécessitant une hospitalisation [29]. Certains facteurs sont associés à un surrisque de CVO, tels qu'un faible taux d'hémoglobine fœtale, un hémocrite élevé, un asthme, une hypoxie nocturne [29].

Les CVO peuvent survenir spontanément ; on retrouve cependant certaines circonstances favorisant : temps pluvieux, froid ou venteux, efforts excessifs et inhabituels, altitude à partir de 1 500 m, vêtements trop serrés, obstruction des voies respiratoires supérieures, changements brutaux de température (ex. : bain en eau froide), fièvre, déshydratation (vomissements, diarrhées), prise de corticoïdes par voie générale ; prise d'excitants, d'alcool, de tabac ou de drogues [7,29–31].

La définition des CVO reste floue, que ce soit en termes de durée ou en termes d'intensité [32]. En effet, le spectre des manifestations douloureuses en cas de CVO est large et inclut aussi bien des douleurs modérées que sévères, des localisations uniques que multiples, les épisodes transitoires durant quelques heures que des épisodes se prolongeant plusieurs jours. De même, sur le plan biologique, il n'existe pas de marqueurs permettant d'identifier une CVO ou d'en évaluer la sévérité [32]. Les CVO peuvent toucher le rachis, les membres, le thorax, l'abdomen et parfois le crâne [33]. Les efforts actuels, visant à rédiger une définition consensuelle [32] dans le but d'établir des cohortes de patients plus homogènes et comparables parmi les différentes études cliniques, n'ont pas permis de dégager une définition utilisable en pratique quotidienne.

Organisation des soins

Conformément aux recommandations nationales, la prise en charge de la douleur chez les enfants drépanocytaires au SAU doit, dans chaque structure, faire l'objet d'un protocole spécifique développé en collaboration avec un centre de référence de la drépanocytose [7].

Il est recommandé :

- de prévoir un circuit de prise en charge rapide, évitant l'attente au SAU et de considérer le malade comme prioritaire ;
- d'évaluer la douleur dès l'admission par une échelle visuelle analogique (EVA) ou l'échelle des visages (FPS-R) ou toute autre échelle d'hétéroévaluation adaptée à l'enfant ;
- de penser aux difficultés d'abord veineuses et de prévoir des mesures spécifiques (crème associant lidocaïne–prilocaine à titre antalgique préventif, mélange équimolaire oxygène protoxyde d'azote ou MEOPA) ;
- de réchauffer l'enfant, de l'installer confortablement, de le réhydrater et de lui assurer un soutien par une présence réconfortante ;
- d'administrer le traitement antalgique dès que possible sans excéder les 30 minutes suivant l'admission, en tenant compte des médicaments déjà pris à domicile, le soulagement devant être obtenu dans les 60 minutes ;
- de surveiller toutes les 10 à 20 minutes l'intensité de la douleur, la fréquence respiratoire et le degré de sédation jusqu'à ce que le traitement antalgique soit efficace ;
- de rechercher et de traiter le facteur déclenchant de la douleur.

En dehors des CVO modérées, les examens complémentaires sont nécessaires et doivent comporter un hémogramme, une numération des réticulocytes, un ionogramme sanguin avec urée et créatinine, un dosage de protéine C réactive (CRP) et une recherche d'agglutinines irrégulières. En cas de fièvre associée à la CVO, la réalisation d'hémocultures devient impérative. En revanche, les examens d'imagerie ostéoarticulaire sont le plus souvent inutiles lors d'une CVO, sauf en cas d'antécédents de traumatisme ou de signes locaux persistants. Bien entendu, la réalisation de ces examens complémentaires ne doit pas retarder la mise en route du traitement antalgique.

Peu d'études ont évalué l'efficacité de ces recommandations [34], qui résultent essentiellement de consensus d'experts. Les recommandations nationales anglaises [6] et américaines [35] comprennent peu ou prou les mêmes éléments, notamment en ce qui concerne l'organisation de la filière de soins des patients drépanocytaires. L'intervention d'équipes mobiles spécialisées dans la prise en charge de la

douleur est un apport indéniable, notamment en cas de CVO hyperalgiques persistantes.

Prise en charge pratique

Les enfants drépanocytaires et leurs familles sont impliqués dans la prise en charge de la maladie et de ses complications. Ils sont formés en particulier à identifier les symptômes d'alerte impliquant le recours à une consultation médicale en milieu spécialisé et à débiter un traitement en ambulatoire en cas de CVO. Ainsi, nombre de patients se présentant aux urgences pour CVO ont déjà reçu des antalgiques de paliers 1 et 2 par voie orale (Tableau 1) tels que paracétamol, ibuprofène et codéine. La prise en charge des patients au SAU doit donc prendre en compte les traitements déjà entrepris (horaire et efficacité) par le patient.

Les échelles d'autoévaluation ou d'hétéroévaluation de la douleur permettent d'identifier les douleurs sévères et sont essentielles pour monitorer l'efficacité du traitement antalgique. Il faut cependant se rappeler que l'évaluation de la douleur est particulièrement difficile chez ces patients. En effet, l'intensité de la douleur peut, d'une part, conduire à un tableau douloureux d'atonie psychomotrice rarement

mise en évidence par les échelles d'hétéroévaluation et, d'autre part, conduire l'enfant à refuser l'autoévaluation. Dans ces situations, il ne faut donc pas hésiter à associer plusieurs échelles et à demander à l'enfant de dessiner ses douleurs afin de mieux comprendre la complexité de sa plainte. Notons, enfin, qu'il faut prendre en compte l'anxiété concomitante qui majore la plainte douloureuse.

Traitement initial (Fig. 1)

L'algorithme de prise en charge d'une douleur intense lors des CVO, proposé dans les recommandations nationales de 2010, reste schématique et insiste sur l'utilisation rapide (30 minutes) de dérivés morphiniques par voie orale ou intraveineuse et sur une évaluation précoce (30 à 60 minutes) de l'efficacité du traitement afin de l'adapter au mieux [7].

Il y a peu d'études de bonne qualité sur le traitement antalgique des patients souffrant de CVO [36]. Aucune étude n'a évalué l'efficacité du paracétamol ou des dérivés morphiniques d'antalgique de palier 2. Quatre études ont comparé les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) à un placebo, dans le cadre d'une coanalgie associée à des

Tableau 1 Dosages et voies d'administration des antalgiques utilisés en traitement des crises vaso-occlusives de l'enfant		
Antalgiques	Dose initiale orale ou intrarectale	Dose initiale parentérale
Palier 1		
Paracétamol	15 mg/kg par 6 heures (maximum : 3 g/j) po ou IR	15 mg/kg par 6 heures Débuter par 7,5 mg/kg par 6 heures pour les moins de 1 an ou moins de 10 kg
Ibuprofène	10 mg/kg par 8 heures (maximum : 30 mg/kg par jour) po	
Kétoprofène		1 mg/kg par 8 heures
Palier 2		
Codéine	0,5 mg/kg par 6 heures po	
Tramadol	1 à 2 mg/kg par 6 heures po	
Nalbuphine	0,4 à 0,5 mg/kg par voie IR	0,2 à 0,3 mg/kg par 4 heures
Palier 3		
Morphine	Dose de charge : 0,4 à 0,5 mg/kg po (maximum : 20 mg) Titration : 0,2 à 0,4 mg/kg par 30 à 60 minutes Entretien = (dose de charge + titration)/4 heures	Dose de charge : 0,1 mg/kg Titration : 0,025 mg/kg par 5 minutes ; puis PCA
Autres		
Kétamine		0,1 mg/kg par heure (maximum : 0,3 mg/kg par heure)
Hydroxyzine	0,5 mg/kg par 8 heures po (maximum : 100 mg/j)	0,5 mg/kg par 8 heures (maximum : 100 mg/j)

IR : intrarectale ; PCA : autoadministration continue au pousse-seringue ; PO : per os.

1) MEOPA

Inhalation possible dès l'arrivée pour un soulagement initial et pour la pose d'une voie veineuse (pendant 15 min)

2) NALBUPHINE

0,4 à 0,5 mg/kg par voie intra-rectale
Ou 0,2 à 0,3 mg/kg en intraveineuse lente

La Morphine peut être utilisée d'emblée sans recourir à l'étape nalbuphine (modalités d'administration : cf. infra)

3) Poursuivre par un antalgique de palier I (anti-inflammatoire non stéroïdien + paracétamol)

- Anti-inflammatoire non stéroïdien :
 - ibuprofène 10 mg/kg toutes les 6 à 8 h
 - kétoprofène injectable en intraveineuse lente : 1 mg/kg toutes les 8 h
- Paracétamol par voie intraveineuse ou orale à la dose de 15 mg/kg toutes les 6 h sans dépasser 3 g/j

⇨ **HYDRATER** 2 l/m²/j (max 3 l/24h)

⇨ **RECHAUFFER** avec couverture, bouillotte

⇨ **SURVEILLER** : sédation, fréquence respiratoire (risque d'hypoventilation), douleur

EVALUATION APRES 30 - 60 MIN

SUCCES : enfant soulagé :
EVA < 4/10
ou échelle de visages < 4/10

ECHEC : enfant non soulagé
EVA ≥ 4/10
ou échelle de visages ≥ 4/10

- Réévaluer la douleur toutes les heures
- Poursuite du traitement selon les mêmes modalités
- En cas de majoration des douleurs, le traitement antalgique devra être majoré (cf. infra)

Selon l'intensité de la douleur et la disponibilité d'un abord vasculaire

4) MORPHINE ORALE à LIBERATION IMMEDIATE

- Chlorhydrate de morphine ampoule buvable (10 mg /10 ml)
 - Actiskenan® (gélules de 2, 5 ou 10 mg)
 - Oramorph® (10 mg/5 ml)
1. **dose de charge** : 0,4 à 0,5 mg/kg sans dépasser 20 mg
 2. **titration** : 0,2 à 0,4 mg/kg toutes les 30 min jusqu'au soulagement de la douleur (sauf si sédation excessive)
 3. **puis entretien** : donner en systématique et sous forme de morphine orale à libération immédiate /4h, l'équivalent de la dose totale reçue lors de la titration
 4. **relais par morphine à libération prolongée** : 2 à 5 mg/kg/j avec des interdoses de 0,2 à 0,3 mg/kg de morphine à libération immédiate toutes les 2 à 4 h si l'enfant n'est pas soulagé

MORPHINE PAR VOIE INTRA VEINEUSE

Dose de charge : 0,1 mg/kg sans dépasser 5 mg (30 s minimum)
Si insuffisant titration : 0,025 mg/kg toutes les 5 min jusqu'au "soulagement" sauf si sédation excessive
Puis au mieux par PCA :
- Bolus : 0,025 à 0,040 mg/kg
- Période réfractaire : 5 à 7 min
- Avec débit de base : 0,020 à 0,040 mg/kg/h (1 mg/kg/j)
- Dose maximale : 3 mg/kg/j (soit 0,5 mg/kg/4 h)
En l'absence de PCA la morphine peut être utilisée par voie intraveineuse continue (1 mg/kg/j, posologie moyenne à réévaluer régulièrement)

Poursuivre MEOPA : inhalation 15 à 20 min 3 ou 4 fois / j

Surveillance : conscience, fréquence respiratoire, saturation en continu

Signes de surdosage (sédation et bradypnée) : stimuler, O₂, naloxone (Narcan®) 10 µg/kg

Fig. 1 Prise en charge de la douleur intense lors des crises vaso-occlusives drépanocytaires chez l'enfant. EVA : échelle visuelle analogique ; MEOPA (mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote) ; PCA : autoadministration continue au pousse-seringue

morphiniques de palier 3 [36]. Ces études ont montré une certaine efficacité sous la forme d'une réduction de la dose de morphiniques consommés. L'une de ces études a été menée avec un AINS par voie orale, et les trois autres avec des AINS par voie intraveineuse [36]. Il n'existe pas de données permettant de comparer l'efficacité des AINS par voie orale et par voie intraveineuse. Une étude a comparé l'utilisation de morphine par voie orale à la voie intraveineuse et a conclu à l'absence de différence entre les deux modes d'administration [37]. Néanmoins, dans cette étude, une première dose par voie intraveineuse était administrée dans les deux groupes, et l'administration par voie intraveineuse se faisait sur un mode de perfusion continue et non par auto-administration continue au pousse-seringue (PCA). Or, plusieurs études ont démontré la supériorité de l'administration de la morphine par PCA sur la perfusion intraveineuse continue en cas de CVO [38]. Ainsi, pour certains, l'administration de morphine par PCA constitue actuellement le traitement de référence des CVO sévères aux urgences [38]. Notons qu'il semble utile en pratique clinique d'utiliser, au moins initialement, un mode de PCA associant un débit continu et des bolus pour soulager efficacement la douleur. Pour l'heure, aucune étude n'a comparé morphine par PCA et morphine par voie orale en cas de CVO sévères.

L'utilisation de morphiniques et le risque de complications notamment respiratoires chez les patients drépanocytaires impliquent une surveillance régulière et la mise en route de traitements prophylactiques de leurs effets secondaires. Le défaut de surveillance chez des patients drépanocytaires traités par morphiniques pourrait être impliqué dans certains décès [39]. La surveillance clinique implique l'évaluation régulière de la douleur par le biais d'une ou de plusieurs échelles d'évaluation adaptées, du degré de sédation, de la fréquence respiratoire, de la saturation artérielle en oxygène, de la fréquence cardiaque et de la température. L'oxygénothérapie n'a pas de rôle antalgique propre et ne doit pas être utilisée en l'absence de désaturation. Si celle-ci se produit, l'oxygénothérapie devient nécessaire pour maintenir la saturation artérielle en oxygène supérieure ou égale à 95 % [7]. En effet, le risque de complication respiratoire, notamment de syndrome thoracique aigu, chez les patients drépanocytaires nécessite de lutter contre l'hypoxie mais aussi contre l'hypoventilation alvéolaire par la réalisation de séances de spirométries incitatives pluriquotidiennes comprenant inspirations et expirations profondes [7]. L'utilisation de morphine en cas de CVO ne semble pas être un facteur de risque de syndrome thoracique aigu [40].

La morphine induit des effets indésirables qui doivent être prévenus et traités, comme pour tout autre patient. Ainsi, un traitement par laxatif doit systématiquement être introduit simultanément à la mise en route d'un traitement morphinique. En cas de prurit, de nausées ou de vomissements, on peut associer un traitement par nalbuphine à faible dose (0,1

à 0,2 mg/kg par jour) en intraveineux continue ou par naloxone à la dose de 0,5 à 1 µg/kg par heure en intraveineux continue [7]. En cas de sédation excessive suggérant un surdosage de morphinique ou en cas de rétention d'urine, la naloxone est utilisée par injection de 1 à 2 µg/kg à répéter jusqu'à l'amélioration clinique [7].

Traitement de la CVO hyperalgique persistante

Si le traitement par morphine n'a pas permis d'obtenir une antalgie de bonne qualité, plusieurs alternatives sont à envisager et à discuter au mieux en collaboration avec un centre de référence et une équipe mobile de prise en charge de la douleur. On peut proposer des inhalations de MEOPA pluriquotidiennes de 20 minutes toutes les huit heures et/ou de la kétamine par voie intraveineuse (Tableau 1) [7]. L'analgésie locorégionale peut également être une option en cas de CVO hyperalgiques touchant la moitié inférieure du corps ; elle nécessite une équipe d'anesthésistes entraînés [7]. Plusieurs traitements non médicamenteux pourraient également contribuer à l'antalgie tels que la neurostimulation transcutanée (TENS) et l'hypnose [41].

L'hyperalgésie persistante en cas de CVO doit de plus, en collaboration avec un centre de référence, faire discuter l'utilité d'une transfusion ou d'un échange transfusionnel si l'hémoglobine est supérieure à 9 g/dl. En dehors des CVO hyperalgiques, les transfusions chez les patients drépanocytaires sont indiquées en cas d'anémie symptomatique, avec une baisse de 20 % de la valeur habituelle de l'hémoglobine [7].

Traitements associés

Lors de l'utilisation de morphine, l'emploi simultané de benzodiazépines est contre-indiqué du fait de leur effet dépresseur respiratoire. En revanche, un traitement anxiolytique par hydroxyzine (Atarax[®]) peut être instauré en cas d'anxiété de l'enfant. La posologie est de 0,5 mg/kg toutes les 8 à 12 heures par voie orale, voire intraveineuse, sans dépasser 100 mg/j [7].

Il existe un risque de déshydratation chez les patients drépanocytaires en cas de CVO, lié à plusieurs mécanismes dont la diminution des apports oraux en cas de douleurs et les pertes excessives par hyposthénurie. Il est recommandé d'apporter 2 à 2,5 l/m² par 24 heures sans dépasser 3 l/24 heures en cas de CVO. Cependant, en cas de suspicion de syndrome thoracique aigu, il convient de limiter cette hydratation en apportant entre 1,5 et 2 l/m² par 24 heures. Cette hydratation peut être réalisée par voie orale ou par voie intraveineuse, il convient toutefois de monitorer la

prise orale pour veiller à ce que les volumes prescrits soient effectivement absorbés. L'utilisation de boissons alcalines n'est recommandée qu'en cas d'acidose tubulaire documentée [7].

L'utilisation de corticostéroïdes en cas de CVO semble réduire la durée de la crise ; cependant, il semble exister un risque d'effet rebond, voire de déclenchement d'un syndrome thoracique aigu qui contre-indique leur utilisation en pratique courante [7,42]. L'utilisation du monoxyde d'azote (NO) par voie inhalée a montré des résultats encourageants dans des études de petite taille [43]. Des études complémentaires sont en cours sur le sujet, et l'une d'entre elles ne révèle pas d'efficacité du NO dans cette indication [4].

Bien que les études réalisées sur les traitements antalgiques des patients drépanocytaires aient recruté des enfants, des adolescents et des adultes, il n'est néanmoins pas possible de comparer directement les interventions dans les différents groupes d'âge [36].

En dehors de la prise en charge spécifique de la douleur, il convient de rechercher en cas de CVO l'existence de complications. En effet, les CVO peuvent révéler mais également déclencher des complications. Parmi celles-ci on peut citer : le syndrome thoracique aigu, l'anémie sévère, la déshydratation, l'accident vasculaire cérébral, le priapisme et les infections bactériennes ou virales.

Étude multicentrique internationale de pratiques au sein de Réseau Mères–Enfants de la francophonie (RMEF)

Les recommandations françaises ont été utilisées pour analyser une étude multicentrique internationale des pratiques réalisée auprès de 11 services d'urgences francophones fin

2010. Cette étude a été organisée et soutenue par le RMEF (<http://www.rmefrancophonie.org>), groupe d'établissements hospitalo-universitaires consacrés aux soins de la mère et de l'enfant dont la mission est de soutenir le développement des meilleures pratiques dans les soins et la gestion.

Un questionnaire sur la prise en charge des CVO a été adressé à tous les SAU des centres membres du RMEF. Les critères évalués portaient sur l'évaluation et la prise en charge de la douleur, l'hydratation, la politique de transfusion. En outre, des informations sur les programmes nationaux et locaux de soins ont été recueillies ainsi que sur le nombre de patients pris en charge. Vingt-quatre questionnaires ont été envoyés, et onze réponses ont pu être analysées (Belgique : 1 ; France : 4 ; Liban : 1 ; Maroc : 1 ; Suisse : 1 ; Madagascar : 1 ; Canada : 1 ; Cameroun : 1).

Le nombre de patients drépanocytaires suivis dans chaque centre varie de 15 à l'Hôtel-Dieu-de-France (Beyrouth) à 1 200 à l'hôpital Robert-Debré (Paris) (Tableau 2). Dans tous les centres, les enfants drépanocytaires sont triés comme prioritaires au SAU, et des échelles d'évaluation de la douleur (telles que l'EVA) sont utilisées.

En revanche, d'importantes disparités sont notées sur la manière dont l'hydratation est effectuée, sur l'utilisation de l'oxygène et du MEOPA et sur les indications de la transfusion. Le bilan paraclinique, le traitement de la douleur, le suivi après la visite d'urgence varient également entre les centres. La morphine par voie intraveineuse est un traitement accessible dans l'ensemble des sites ; néanmoins, seuls six centres sur les 11 sont susceptibles de mettre en route une PCA au SAU. La plupart de ces différences apparaissent entre les pays industrialisés et les pays en voie de développement. Ces derniers ont une faible disponibilité du bilan paraclinique et des transfusions et ont moins d'options pour le traitement de la douleur.

Tableau 2 Épidémiologie des patients drépanocytaires pédiatriques dans les centres du Réseau Mère–Enfant de la francophonie

	Nombres de consultations annuelles aux urgences pédiatriques	Patients drépanocytaires suivis dans le centre	Consultations annuelles de drépanocytaires aux urgences
Paris (Robert-Debré)	76 000	1 200	817
Yaoundé	14 342	422	915
Montréal	60 000	225	225
Bruxelles	24 516	140	193
Bordeaux	32 000	80	180
Nantes	30 000	55	40
Genève	28 000	40	20
Tsaralalana	2 997	38	120
Beyrouth	DM	15	68

DM : données manquantes.

Dans la plupart des centres, un protocole spécifique pour la gestion des CVO a été élaboré. En dehors de la France, on ne retrouve dans ces pays francophones ni programme de santé publique ni recommandations nationales.

Conclusion

La prise en charge de la douleur pour CVO chez les enfants drépanocytaires au SAU nécessite avant tout une organisation avec un protocole de soins bien défini. Pour répondre à l'objectif d'administration d'un antalgique morphinique dans les 30 minutes suivant l'arrivée aux urgences, il est indispensable que le patient soit rapidement identifié et inclus dans un circuit spécifique de prise en charge mais également que les traitements, molécules et dispositifs adaptés soient immédiatement accessibles pour les équipes soignantes. La morphine demeure le principal traitement pour soulager les patients en cas de CVO et devrait donc être largement et rapidement proposée, que ce soit par voie orale (permettant une administration rapide et facile) ou intraveineuse. On peut cependant en optimiser l'administration par l'usage de dispositifs tels que la PCA. L'information et la formation des patients, de leurs familles, mais également des équipes soignantes au sein des SAU en collaboration avec les centres de références de la drépanocytose nous semblent fondamentaux.

Remerciements : Dr Bénédicte Vrignaud, service des urgences pédiatriques, CHU de Nantes, France.

Dr Heritiana Randrianjafinimpanana, service de pédiatrie générale, hôpital Mère–Enfant Tsaralalana, Tsaralalana, Madagascar.

Dr Claudia Djambas Khayat, service de pédiatrie, Hôtel-Dieu-de-France, Beyrouth, Liban.

Dr Benoit Bailey, service des urgences pédiatriques, CHU Sainte-Justine, Montréal, Québec.

Dr Angele Pondy, unité de drépanocytose, hôpital Centre Mère–Enfant Fondation Chantal-Biya, Yaoundé, Cameroun.

Dr Sergio Manzano, service des urgences pédiatriques, hôpitaux universitaires de Genève, Genève, Suisse.

Dr Camille Runel-Belliard, service des urgences pédiatriques, CHU de Bordeaux, France.

Dr Amina Kili, unité d'hémo-oncologie, CHU Ibn-Sina, Rabat, Maroc.

Pr Stéphane Dager, service de réanimation et surveillance continue pédiatriques, CHU Robert-Debré, Paris, France.

Dr Malika Benkerrou, centre de la drépanocytose, CHU Robert-Debré, Paris, France.

Johanne Samson, coordonnatrice scientifique, Réseau Mère–Enfant de la francophonie, CHU Sainte-Justine, Montréal, Québec.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Modell B, Darlison M (2008) Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ* 86:480–7
- Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, Buchanan GR (2010) Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood* 115:3447–52
- Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, et al (1994) Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 330:1639–44
- Gladwin MT, Kato GJ, Weiner D, et al (2011) Nitric oxide for inhalation in the acute treatment of sickle cell pain crisis: a randomized controlled trial. *JAMA* 305:893–902
- Vij R, Machado RF (2010) Pulmonary complications of hemoglobinopathies. *Chest* 138:973–83
- NHS (2010) Sickle cell disease in childhood — standards and guidelines for clinical care. 2nd edition (téléchargé le 25 mai 2011 <http://sct.screening.nhs.uk/getdata.php?id=11164>)
- HAS (2010) Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent (téléchargé le 25 mai 2011 http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_938888/ald-n-10-pnds-sur-syndromes-drepanocytaires-majeurs-de-l-enfant-et-de-l-adolescent)
- Bardakdjian J, Wajcman H (2004) Épidémiologie de la drépanocytose. *Rev Prat* 54:1531–3
- Ballas SK (1998) Sickle cell disease: clinical management. *Baillière Clin Hematol* 11:185–214
- Frenette PS, Atweh GF (2007) Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. *J Clin Invest* 117:850–8
- Field JJ, Nathan DG, Linden J (2011) Targeting iNKT cells for the treatment of sickle cell disease. *Clin Immunol* doi:10.1016/j.clim.2011.03.002
- Belcher JD, Bryant CJ, Nguyen J, et al (2003) Transgenic sickle mice have vascular inflammation. *Blood* 101:3953–9
- Frenette PS (2002) Sickle cell vaso-occlusion: multistep and multicellular paradigm. *Curr Opin Hematol* 9:101–6
- Osarogiagbon UR, Choong S, Belcher JD, et al (2000) Reperfusion injury pathophysiology in sickle transgenic mice. *Blood* 96:314–20
- Rees DC, Williams TN, Gladwin MT (2010) Sickle-cell disease. *Lancet* 376:2018–31
- Turhan A, Weiss LA, Mohandas N, et al (2002) Primary role for adherent leukocytes in sickle cell vascular occlusion: a new paradigm. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:3047–51
- Belcher JD, Mahaseth H, Welch TE, et al (2005) Critical role of endothelial cell activation in hypoxia-induced vasoocclusion in transgenic sickle mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288: H2715–H2725
- Wood KC, Hebbel RP, Granger DN (2005) Endothelial cell NADPH oxidase mediates the cerebral microvascular dysfunction in sickle cell transgenic mice. *FASEB J* 19:989–91

19. Castro O, Brambilla DJ, Thorington B, et al (1994) The acute chest syndrome in sickle cell disease: incidence and risk factors. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood* 84:643–9
20. Balkaran B, Char G, Morris JS, et al (1992) Stroke in a cohort of patients with homozygous sickle cell disease. *J Pediatr* 120:360–6
21. Kinney TR, Sleeper LA, Wang WC, et al (1999) Silent cerebral infarcts in sickle cell anemia: a risk factor analysis. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Paediatrics* 103:640–5
22. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al (1998) Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 91:288–94
23. Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CH, et al (2000) Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med* 342:83–9
24. Okpala I (2006) Leukocyte adhesion and the pathophysiology of sickle cell disease. *Curr Opin Hematol* 13:40–4
25. Schmid-Schönbein GW (1993) The damaging potential of leukocyte activation in the microcirculation. *Angiology* 44:45–56
26. Frenette PS, Mayadas TN, Rayburn H, et al (1996) Susceptibility to infection and altered hematopoiesis in mice deficient in both P- and E-selectins. *Cell* 84:563–74
27. Hofstra TC, Kalra VK, Meiselman HJ, Coates TD (1996) Sickle erythrocytes adhere to polymorphonuclear neutrophils and activate the neutrophil respiratory burst. *Blood* 87:4440–7
28. Chiang EY, Hidalgo A, Chang J, Frenette PS (2007) Imaging receptor microdomains on leukocyte subsets in live mice. *Nat Methods* 4:219–22
29. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, et al (1991) Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. *N Engl J Med* 325:11–6
30. Redwood AM, Williams EM, Desal P, Serjeant GR (1976) Climate and painful crisis of sickle-cell disease in Jamaica. *Br Med J* 1:66–8
31. Smith WR, Bauserman RL, Ballas SK, et al (2009) Climatic and geographic temporal patterns of pain in the Multicenter Study of Hydroxyurea. *Pain* 146:91–8
32. Ballas SK, Lieff S, Benjamin LJ, et al (2010) Definitions of the phenotypic manifestations of sickle cell disease. *Am J Hematol* 85:6–13
33. McClish DK, Smith WR, Dahman BA, et al (2009) Pain site frequency and location in sickle cell disease: the PiSCES project. *Pain* 145:246–51
34. Chapman JI, El-Shammaa EN, Bonsu BK (2004) The utility of screening laboratory studies in pediatric patients with sickle cell pain episodes. *Am J Emerg Med* 22:258–63
35. The National Institutes of Health (2002) Treatment of acute and chronic complications: pain. In: Adams R, Ataga KI, Ballard H, et al (eds) *The Management of Sickle Cell Disease*, 4^e ed. Washington: The National Institutes of Health and National Heart Blood, and Lung Institute, 59–74
36. Dunlop RJ, Bennett KC (2006) Pain management for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* CD003350
37. Jacobson SJ, Kopecky EA, Joshi P, Babul N (1997) Randomized trial of oral morphine for painful episodes of sickle-cell disease in children. *Lancet* 350:1358–61
38. Field JJ, Knight-Perry JE, Debaun MR (2009) Acute pain in children and adults with sickle cell disease: management in the absence of evidence-based guidelines. *Curr Opin Hematol* 16:173–8
39. National confidential enquiry into patient outcome and death (2008). A sickle crisis? A report of the national confidential enquiry into patient outcome and death (téléchargé le 25 mai 2011 http://www.ncepod.org.uk/2008report1/Downloads/Sickle_report.pdf)
40. Finkelstein Y, Schechter T, Garcia-Bournissen F, et al (2007) Is morphine exposure associated with acute chest syndrome in children with vaso-occlusive crisis of sickle cell disease? A 6-year case-crossover study. *Clin Ther* 29:2738–43
41. Edwards LY, Edwards CL (2010) Psychosocial treatments in pain management of sickle cell disease. *J Natl Med Assoc* 102:1084–94
42. Couillard S, Benkerrou M, Girot R, et al (2007) Steroid treatment in children with sickle-cell disease. *Hematologica* 92:425–6
43. Weiner DL, Hibberd PL, Betit P, et al (2003) Preliminary assessment of inhaled nitric oxide for acute vaso-occlusive crisis in pediatric patients with sickle cell disease. *JAMA* 289:1136–42