

Année 2021/2022

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Laura BLANCHON

Née le 31/03/1992 à Nice (06)

TITRE

Évaluation de la mise en place d'un protocole d'antalgie promouvant l'utilisation de morphine orale dans la crise vaso-occlusive intense non fébrile du patient drépanocytaire se présentant aux urgences pédiatriques : une étude rétrospective monocentrique.

Présentée et soutenue publiquement le **18/10/2022** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Emmanuel GYAN, Hématologie Transfusion, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :

Professeur Yves GRUEL, Hématologie Transfusion, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Véronique LESAGE, Anesthésie, PH, CHU –Tours

Directeur de thèse : Docteur Jill SERRE, Hématologie pédiatrique - PC, CHU –Tours

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Pascal DUMONT
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Gérard LORETTE
Pr Dominique PERROTIN
Pr Philippe ROSSET

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | |
|---------------------------------------|---|
| ANDRES Christian..... | Biochimie et biologie moléculaire |
| ANGOULVANT Denis | Cardiologie |
| APETOH Lionel | Immunologie |
| AUPART Michel..... | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| BABUTY Dominique | Cardiologie |
| BAKHOS David..... | Oto-rhino-laryngologie |
| BALLON Nicolas..... | Psychiatrie ; addictologie |
| BARBIER François..... | Médecine intensive et réanimation |
| BARILLOT Isabelle..... | Cancérologie ; radiothérapie |
| BARON Christophe | Immunologie |
| BEJAN-ANGOULVANT Théodora | Pharmacologie clinique |
| BERHOUE Julien..... | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| BERNARD Anne | Cardiologie |
| BERNARD Louis | Maladies infectieuses et maladies tropicales |
| BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle | Biologie cellulaire |
| BLASCO Hélène..... | Biochimie et biologie moléculaire |
| BONNET-BRILHAULT Frédérique | Physiologie |
| BOURGUIGNON Thierry | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| BRILHAULT Jean | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| BRUNEREAU Laurent..... | Radiologie et imagerie médicale |
| BRUYERE Franck..... | Urologie |
| BUCHLER Matthias..... | Néphrologie |
| CALAIS Gilles..... | Cancérologie, radiothérapie |
| CAMUS Vincent..... | Psychiatrie d'adultes |
| CORCIA Philippe..... | Neurologie |
| COTTIER Jean-Philippe | Radiologie et imagerie médicale |
| DEQUIN Pierre-François..... | Thérapeutique |
| DESMIDT Thomas | Psychiatrie |
| DESOUBEAUX Guillaume..... | Parasitologie et mycologie |
| DESTRIEUX Christophe | Anatomie |
| DI GUISTO Caroline | Gynécologie obstétrique |
| DIOT Patrice..... | Pneumologie |
| DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague | Anatomie & cytologie pathologiques |
| DUCLUZEAU Pierre-Henri | Endocrinologie, diabétologie, et nutrition |
| EL HAGE Wissam..... | Psychiatrie adultes |
| EHRMANN Stephan | Médecine intensive – réanimation |
| FAUCHIER Laurent | Cardiologie |
| FAVARD Luc..... | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| FOUGERE Bertrand | Gériatrie |
| FRANCOIS Patrick..... | Neurochirurgie |
| FROMONT-HANKARD Gaëlle | Anatomie & cytologie pathologiques |
| GATAULT Philippe..... | Néphrologie |
| GAUDY-GRAFFIN Catherine..... | Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière |
| GOUPILLE Philippe | Rhumatologie |
| GUERIF Fabrice | Biologie et médecine du développement et de la reproduction |
| GUILLON Antoine..... | Médecine intensive – réanimation |
| GUILLON-GRAMMATICO Leslie..... | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| GUYETANT Serge | Anatomie et cytologie pathologiques |
| GYAN Emmanuel..... | Hématologie, transfusion |
| HALIMI Jean-Michel..... | Thérapeutique |
| HANKARD Régis..... | Pédiatrie |
| HERAULT Olivier | Hématologie, transfusion |
| HERBRETEAU Denis | Radiologie et imagerie médicale |
| HOURIOUX Christophe..... | Biologie cellulaire |
| IVANES Fabrice | Physiologie |
| LABARTHE François | Pédiatrie |
| LAFFON Marc | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence |
| LARDY Hubert..... | Chirurgie infantile |
| LARIBI Saïd..... | Médecine d'urgence |
| LARTIGUE Marie-Frédérique | Bactériologie-virologie |
| LAURE Boris..... | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |
| LECOMTE Thierry..... | Gastroentérologie, hépatologie |
| LEGRAS Antoine..... | Chirurgie thoracique |
| LESCANNE Emmanuel..... | Oto-rhino-laryngologie |
| LINASSIER Claude | Cancérologie, radiothérapie |

| | |
|-------------------------------|--|
| MACHET Laurent | Dermato-vénérologie |
| MAILLOT François | Médecine interne |
| MARCHAND-ADAM Sylvain | Pneumologie |
| MARRET Henri | Gynécologie-obstétrique |
| MARUANI Annabel | Dermatologie-vénérologie |
| MEREGHETTI Laurent | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| MITANCHEZ Delphine | Pédiatrie |
| MORINIERE Sylvain..... | Oto-rhino-laryngologie |
| MOUSSATA Driffa | Gastro-entérologie |
| MULLEMAN Denis..... | Rhumatologie |
| ODENT Thierry..... | Chirurgie infantile |
| OUAISSI Mehdi | Chirurgie digestive |
| OULDAMER Lobna..... | Gynécologie-obstétrique |
| PAINTAUD Gilles | Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique |
| PATAT Frédéric | Biophysique et médecine nucléaire |
| PERRONIN Franck..... | Gynécologie-obstétrique |
| PISELLA Pierre-Jean..... | Ophtalmologie |
| PLANTIER Laurent..... | Physiologie |
| REMERAND Francis..... | Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence |
| ROINGEARD Philippe..... | Biologie cellulaire |
| RUSCH Emmanuel..... | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| SAINT-MARTIN Pauline..... | Médecine légale et droit de la santé |
| SALAME Ephrem..... | Chirurgie digestive |
| SAMIMI Mahtab | Dermatologie-vénérologie |
| SANTIAGO-RIBEIRO Maria | Biophysique et médecine nucléaire |
| THOMAS-CASTELNAU Pierre | Pédiatrie |
| TOUTAIN Annick..... | Génétique |
| VAILLANT Loïc..... | Dermato-vénérologie |
| VELUT Stéphane..... | Anatomie |
| VOURC'H Patrick..... | Biochimie et biologie moléculaire |
| WATIER Hervé | Immunologie |
| ZEMMOURA Ilyess | Neurochirurgie |

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....Soins palliatifs
ROBERT Jean.....Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | |
|----------------------------------|---|
| AUDEMARD-VERGER Alexandra..... | Médecine interne |
| BARBIER Louise..... | Chirurgie digestive |
| BINET Aurélien | Chirurgie infantile |
| BISSON Arnaud | Cardiologie (CHRO) |
| BRUNAUT Paul | Psychiatrie d'adultes, addictologie |
| CAILLE Agnès | Biostat., informatique médical et technologies de communication |
| CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo..... | Rhumatologie (au 01/10/2021) |
| CLEMENTY Nicolas | Cardiologie |
| DENIS Frédéric..... | Odontologie |
| DOMELIER Anne-Sophie | Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière |
| DUFOUR Diane | Biophysique et médecine nucléaire |
| ELKRIEF Laure..... | Hépatologie – gastroentérologie |
| FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie..... | Anatomie et cytologie pathologiques |
| GOUILLEUX Valérie..... | Immunologie |
| HOARAU Cyrille | Immunologie |

| | |
|-------------------------------------|--|
| LE GUELLEC Chantal..... | Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique |
| LEFORT Bruno..... | Pédiatrie |
| LEMAIGNEN Adrien..... | Maladies infectieuses |
| MACHET Marie-Christine..... | Anatomie et cytologie pathologiques |
| MOREL Baptiste..... | Radiologie pédiatrique |
| PARE Arnaud..... | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |
| PIVER Éric..... | Biochimie et biologie moléculaire |
| ROUMY Jérôme..... | Biophysique et médecine nucléaire |
| SAUTENET Bénédicte..... | Thérapeutique |
| STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie..... | Anatomie et cytologie pathologiques |
| STEFIC Karl..... | Bactériologie |
| TERNANT David..... | Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique |
| VAYNE Caroline..... | Hématologie, transfusion |
| VUILLAUME-WINTER Marie-Laure..... | Génétique |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

| | |
|-------------------------------|---|
| AGUILLON-HERNANDEZ Nadia..... | Neurosciences |
| NICOGLLOU Antonine..... | Philosophie – histoire des sciences et des techniques |
| PATIENT Romuald..... | Biologie cellulaire |
| RENOUX-JACQUET Cécile..... | Médecine Générale |

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

| | |
|-----------------------------|-------------------|
| AUMARECHAL Alain..... | Médecine Générale |
| BARBEAU Ludivine..... | Médecine Générale |
| CHAMANT Christelle..... | Médecine Générale |
| ETTORI-AJASSE Isabelle..... | Médecine Générale |
| PAUTRAT Maxime..... | Médecine Générale |
| RUIZ Christophe..... | Médecine Générale |
| SAMKO Boris..... | Médecine Générale |

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

| | |
|------------------------------|--|
| BECKER Jérôme..... | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253 |
| BOUAKAZ Ayache..... | Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253 |
| BRIARD Benoit..... | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100 |
| CHALON Sylvie..... | Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253 |
| DE ROCQUIGNY Hugues..... | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259 |
| ESCOFFRE Jean-Michel..... | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253 |
| GILOT Philippe..... | Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282 |
| GOUILLEUX Fabrice..... | Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001 |
| GOMOT Marie..... | Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253 |
| GUEGUINOU Maxime..... | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069 |
| HEUZE-VOURCH Nathalie..... | Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100 |
| KORKMAZ Brice..... | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100 |
| LATINUS Mairianne..... | Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253 |
| LAUMONNIER Frédéric..... | Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253 |
| LE MERREUR Julie..... | Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253 |
| MAMMANO Fabrizio..... | Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259 |
| MEUNIER Jean-Christophe..... | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259 |
| PAGET Christophe..... | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100 |
| RAOUL William..... | Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069 |
| SI TAHAR Mustapha..... | Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100 |
| SUREAU Camille..... | Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259 |
| WARDAK Claire..... | Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253 |

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

| | |
|-----------------------|-----------------------|
| DELORE Claire..... | Orthophoniste |
| GOUIN Jean-Marie..... | Praticien Hospitalier |

Pour l'Ecole d'Orthoptie

| | |
|------------------------|-------------|
| BOULNOIS Sandrine..... | Orthoptiste |
|------------------------|-------------|

Pour l'Ethique Médicale

| | |
|-----------------------|-----------------------|
| BIRMELE Béatrice..... | Praticien Hospitalier |
|-----------------------|-----------------------|

*« Choisissez un travail que vous aimez,
Et vous n'aurez pas à travailler un seul jour de votre vie. »*

Confucius

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury.

A Monsieur le Professeur Emmanuel GYAN

Je vous remercie infiniment de me faire l'honneur d'être le président de ce jury de thèse ; soyez assuré de toute ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Yves GRUEL

Je vous remercie infiniment d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse, et de l'honneur que vous me faites de juger ce travail pédiatrique ; soyez assuré de tout mon respect.

Au Docteur Jill Serre

Merci d'avoir accepté d'encadrer mon sujet de thèse, merci pour la confiance que tu m'as accordée. Merci d'avoir été si patiente et indulgente, malgré ma fâcheuse tendance de tout faire à la dernière minute.

Au Docteur Véronique LESAGE

Un immense merci pour ton professionnalisme et ta lutte pour la prise en charge de la douleur des petits patients, une sphère vite mise au second plan par les professionnels de santé. Tout simplement, merci pour ton écoute, qui est pour moi, une de tes plus grandes qualités.

Aux équipes médicales.

Merci pour l'enseignement que vous m'avez donné, votre douceur et votre bienveillance, j'espère être à la hauteur de tout ce que vous m'avez appris. Je ne vous oublierai pas.

A l'équipe du DU de douleur de l'enfant en pratique quotidienne, qui est à l'origine de mon sujet.

A l'équipe de neuropédiatrie, Pr Castelneau, Maximilien, Marine, Elisabeth, Margaux et Annie Laure, pour m'avoir donné le goût de la neuropédiatrie, alors que ce n'étais pas du tout prévu, et de me soutenir dans mon projet de neuropédiatre au CHR d'Orléans. J'ai hâte de continuer l'aventure à vos côtés.

A l'équipe de pédiatrie générale du CHR d'Orléans, Mohamed, Imen, Karine, George, Aliou, Lolita, Stéphane, Julie, Déborah, Françoise, Barbara, Neïla, pour m'avoir accueillie pour mon premier semestre alors que je n'étais qu'une toute jeune interne puis de m'avoir de nouveau ouvert les bras et supporté à la fin de mon internat alors que mon projet professionnel ne cessait de changer.

A l'équipe de réanimation néonatale du CHR d'Orléans Bérangère, Diana, Lila, Chloé, Marie, Roselyne, Magali, Julie pour la bonne ambiance durant mon stage et tout particulièrement à Evelyne pour m'avoir soutenue dans mon projet de neurologie pédiatrique et à Nabil que je connais depuis longtemps et qui est maintenant le pédiatre de ma fille.

A l'équipe de réanimation néonatale du CHRU de Tours, Antoine, Christine, Anne, Delphine, Clémence, Amélie, Christelle, Anne, Anne, Sophie et Elodie de m'avoir aidée à progresser dans la prise en charge des tous petits patients et tout particulièrement à Elias pour ton calme et le relais précieux que tu m'as apporté lors de ma première réanimation néonatale en solo.

A l'équipe d'hématologie du CHRU de Tours, Jill évidemment, Julien, Anne, Marion, Mathilde, Pascale pour m'avoir donné un autre regard sur l'oncologie pédiatrique et pour m'avoir fait découvrir l'association à *Chacun son Everest*.

A l'équipe d'urgence pédiatrique Yves, Annie, Nathalie, Sarah, Myriam, Laure, Marie, Laetitia, Karim pour ce stage particulier pendant la période de confinement.

Aux équipes soignantes.

Que vous soyez infirmier(ère)s, puéricultrices, aide-soignant(e)s, ASH et que j'ai eu la chance de vous croiser durant mon internat, vous avez tous et toutes contribué, chacun et chacune à votre manière, au médecin que je suis et que je serai demain. Une pensée aux amitiés créées.

Aux intervenants de l'hôpital.

Aux clowns, aux blouses roses, aux blouses notes ... pour la bonne humeur que vous apportez tous les jours. Merci de procurer de la joie aux enfants et à leur famille.

A ma famille.

A mes parents, je vous suis plus que reconnaissante, pour tout ce que vous m'avez transmis, appris et pour ce que vous m'apportez encore chaque jour. Je suis très fière de vous montrer ce que j'ai réussi à devenir grâce à vous.

A ma mère, Nathalie, merci d'avoir toujours été là pour moi et de m'aider encore énormément dans la vie de tous les jours pour atteindre mes objectifs.

A mon père, Jean-Marc merci pour m'avoir fait découvrir la médecine, pour avoir façonné mon caractère et m'avoir appris à me débrouiller dans n'importe quelle situation.

A ma petite sœur, Victoria alias *Binouche*, merci d'avoir toujours été là pour moi, merci pour ton caractère, ton hystérie et ton sourire à toute épreuve. Merci d'être la meilleure marraine chignon.

A mon petit frère, Nicolas alias *Nicocosabricot*, je suis fière de l'homme et du père que tu es devenu.

A ma moitié, David, merci pour ton soutien indéfectible depuis le début de cette aventure, merci d'être toujours resté à mes côtés même dans les moments de doute, merci pour notre fille. Je ne trouve pas de mot pour exprimer ce que je ressens pour toi.

A ma fille, Hortense, tu es un rayon de soleil dans ma vie même si parfois tu as tendance à me détourner de mes obligations.

A mon filleul, Gabriel, que j'aime plus que tout. De sacrées aventures t'attendent avec Hortense.

A mon grand-père, Roger alias *Grand Pa*, merci pour les valeurs que tu m'as inculquées dès mon plus jeune âge. Tu seras toujours à mes côtés.

A mon grand-oncle, Henri alias *Tonton Pique*, merci de m'avoir donné le goût de la pédiatrie et de l'hématologie. J'espère avoir les mêmes valeurs que toi.

A mes amis, rencontrés pendant mes études de médecines ou bien avant.

A Natacha alias *Facoch'*, merci d'être à mes côtés depuis la deuxième année de médecine. De près comme de loin, tu as été là à tous les moments clés de ce parcours. Nous avons partagé le pire comme le meilleur toutes les deux et c'est loin d'être fini.

A Ondine, merci pour les bons moments passés ensemble et ceux à venir avec Margot et Hortense.

A Christophe, pour ton aide et ton écoute qui m'ont été très précieuses pendant les années d'externat.

A Charlotte, merci pour cette amitié qui dure depuis des années malgré la distance.

A mes co-internes, Antoine, Raphaëlle, Marion, Solène, Trésor, Victoire, Jean-Baptiste qui m'ont accordé du temps pour finir d'écrire ma thèse dans les délais.

A tous les petits patients et à leurs familles.

J'ai eu la chance de vous croiser sur ma route, vous m'avez beaucoup appris sur la vie et vous m'avez fait grandir.

A mes animaux.

Lassy, Roxy, Ida, Provence, Biscotto, Nestor et Lucky qui me font m'évader et m'apportent du bonheur tous les jours.

ARTICLE SCIENTIFIQUE

Titre : Évaluation de la mise en place d'un protocole d'antalgie promouvant l'utilisation de morphine orale dans la crise vaso-occlusive ostéo articulaire intense non fébrile du drépanocytaire se présentant aux urgences pédiatriques : une étude rétrospective monocentrique.

Section : Article Original

Nombre de mots dans le résumé : 225 words

57 references, 4451 words, 2 tables, 4 figures, 3 supplementary files

Conflit d'intérêt : aucun

RESUME

Contexte : La crise vaso-occlusive (CVO) est le motif le plus fréquent de consultation aux urgences puis d'hospitalisation chez les patients drépanocytaires.

Objectifs : Cette étude vise à évaluer si la mise en place d'un protocole favorisant l'utilisation de la *Morphine* orale – comme intervention primaire – permet d'améliorer la prise en charge des patients drépanocytaires.

Méthodes : Nous avons effectué un examen rétrospectif des dossiers des patients drépanocytaires qui se sont présentés aux urgences pédiatriques du CHRU de Tours pour une CVO sévère, sans signe de gravité, dans les deux ans précédant et dans l'année suivant la mise en œuvre dudit protocole.

Notre critère de jugement principal fut l'augmentation du taux de prescription de *Morphine* orale.

Résultats : La mise en place du protocole a conduit à une augmentation significative (+78%) du taux de prescription de *Morphine* orale (intervalle de confiance à 95% [48 ; 100] ($p < 0.001$)). Toutefois, malgré une diminution globale (mais non significative), du délai de prescription du premier antalgique, d'une heure, nous n'avons pu noter une amélioration significative du score de douleur.

Conclusion Par conséquent et compte tenu de l'augmentation significative du taux de prescription de *Morphine* orale, notre étude valide l'utilisation de notre protocole qui promeut l'utilisation de la morphine orale dans le traitement des CVO sévères.

Mots clés : Drépanocytose, Urgences pédiatriques, Protocole, Morphine orale.

ABSTRACT

Context: Vaso-occlusive crisis (VOC) are one of the most common causes of emergency department visits and admissions of children with sickle cell disease (SCD).

Objectives: This study aims to evaluate if the implementation of a protocol promoting the use of oral *Morphine* as a primary intervention improves the care of SCD patients.

Methods: We performed a retrospective review of the records of SCD patients who presented to the paediatric emergency department of the University Hospital of Tours, with severe vaso-occlusive crisis, without signs of severity, in the two years preceding and during the year following the implementation of the protocol.

Our primary judgement criterion was the increase in the rate of oral *Morphine* prescription.

Results: The implementation of the protocol led to a significant increase (+78%) in the prescription rate of oral morphine (95% confidence interval [48; 100] ($p < 0.001$)). However, despite an overall (but not significant) decrease in the one hour period of the first analgesic prescription, we could not note a significant improvement of the pain score.

Conclusion: Therefore, and given the significant increase in the rate of prescription of oral *Morphine*, our study validates the use of our protocol which promotes the use of oral *Morphine* in the treatment of severe CVO.

Keywords: Sickle cell disease, Paediatric emergency department, protocol, oral morphine

TABLE DES MATIERES

| | |
|-----------------------------------|-----------|
| ABREVIATIONS | 16 |
| INTRODUCTION | 17 |
| MATERIEL ET METHODES | 19 |
| RESULTATS | 21 |
| DISCUSSION | 22 |
| CONCLUSION | 28 |
| REFERENCES | 29 |
| TABLEAUX | 34 |
| FIGURES | 36 |
| ANNEXES | 38 |

LISTES DES TABLEAUX, FIGURES ET ANNEXES

TABLEAU 1 | CARACTERISTIQUES DES PATIENTS A L'INCLUSION.....34

TABLEAU 2 | CARACTERISTIQUES DES PATIENTS A LA PRISE EN CHARG.....35

FIGURE 1 | DIFFERENCE DE TAUX DE PRESCRIPTION DE MORPHINE AVANT / APRES PROTOCOLE.....36

FIGURE 2 | DIFFERENCE DU TAUX DE VVP MISE EN PLACE APRES LA PRESCRIPTION DE L'ANTALGIE AVANT /APRES PROTOCOLE.....36

FIGURE 3 | DIFFERENCE DU TAUX DE PRESCRIPTION DU PREMIER OPIOÏDES DANS LES 60 MINUTES SUIVANT L'ADMISSION AVANT / APRES PROTOCOLE...37

FIGURE 4 | DIFFERENCE D'AMELIORATION DE LA DOULEUR EN POINT D'EVA / EN / VISAGES / FLACC AVANT ET APRES PROTOCOLE.....37

ANNEXE 1 | PROTOCOLE CONDUITE A TENIR DEVANT UNE CVO CHEZ LE PATIENT DREPANOCYTAIRE38

ANNEXE 2 | CONSIDERATION ETHIQUES ET LEGALES.....40

ANNEXE 3 | LETTRE D'INFORMATION DE LA RECHERCHE ENVOYEE AUX FAMILLES.....42

ABBREVIATIONS

Hb : hémoglobine

HbS : hémoglobine S

CVO : crise vaso occlusive

STA : syndrome thoracique aigue

VVP : voie veineuse périphérique

DPO : data protection officer

IV : intra veineuse

INTRODUCTION

La drépanocytose, également connue sous le nom d'anémie falciforme, est une maladie génétique autosomique récessive marquée par une mutation ponctuelle sur le gène bêta globine, une valine remplace l'acide glutamique au niveau du 6ème acide aminé de la chaîne bêta, engendrant une hémoglobine (Hb) anormale, l'hémoglobine S (HbS). Cette pathologie concerne environ 300 000 naissances par an dans le monde¹ et une prévalence d'un enfant atteint pour 1736 naissances en France selon les derniers chiffres de l'INSERM en 2015². La forme la plus fréquente et sévère associe la mutation HbS à l'état homozygote mais il existe d'autres formes de drépanocytose (hétérozygotie composite) associant l'HbS à une autre hémoglobine mutée (HbC, D-Punjab, O-Arab par exemple). L'hémoglobine S oxygénée est beaucoup moins soluble que l'hémoglobine A oxygénée entraînant une déformation en forme de faucille des globules rouges au niveau des sites pauvres en PO₂, ces derniers sont fragiles expliquant l'anémie hémolytique chronique.

L'une de ses manifestations principales ainsi que le motif le plus fréquent de consultation aux urgences pédiatriques³ est la crise vaso-occlusive (CVO). La vaso-occlusion résulte d'interactions complexes faisant intervenir hématies, leucocytes, cellules endothéliales et protéines plasmatiques⁴. Les hématies drépanocytaires possèdent des propriétés anormales d'activation et expriment plusieurs molécules d'adhérence favorisant leur interaction avec les cellules endothéliales ainsi qu'avec différentes cellules du compartiment vasculaire telles que les polynucléaires neutrophiles. L'endothélium activé par l'hémolyse et l'inflammation exprime également de nombreuses molécules d'adhérence (E.sélectine, P-sélectine, VCAM-1, ect.) participant au ralentissement du flux circulatoire et à la vaso-occlusion qui est à l'origine d'une ischémie et d'une hypoxie tissulaire. La reperfusion tissulaire entraîne des lésions notamment endothéliales et participe à l'activation des mécanismes inflammatoires de la drépanocytose. L'origine de la douleur est très vraisemblablement l'ischémie secondaire à la vaso-occlusion et l'inflammation qui s'en suit. Les médiateurs de l'inflammation stimulent les nocicepteurs périphériques qui génèrent des influx afférents responsables de la perception douloureuse. La répétition et la forte intensité de ces influx dans les CVO sévères entraînent une sensibilisation centrale. Celle-ci suscite des modifications dans la moelle épinière et dans les structures centrales supérieures responsables d'une amplification de la sensation douloureuse. La sensibilisation centrale se caractérise par une hyperalgésie, une allodynie, un élargissement de la zone douloureuse et une persistance de la douleur après la fin de l'agression initiale.

Des traitements inadéquats dans la prise en charge de la douleur engendrent une souffrance non nécessaire, des hospitalisations prolongées et des complications pouvant être fatales comme le syndrome thoracique aigu (STA)⁵⁻⁶. Il existe de nombreuses recommandations pour la prise en charge des CVO sévères⁷⁻¹¹. L'enjeu principal est l'initiation rapide d'un opioïde dans les 30 minutes suivant l'admission, aux urgences pédiatriques, avec une dose de charge adaptée suivie de doses répétées toutes les 15-30 min jusqu'à analgésie suffisante. Une

étude rétrospective, aux urgences pédiatriques au Texas, a montré, chez l'enfant, qu'un temps plus court pour l'administration des morphiniques aux urgences était associé à une plus forte diminution de score de douleur initiale, à une aire sous la courbe plus basse durant les 4 premières heures et à une durée de séjour aux urgences plus courte¹². Malgré ces recommandations, dans de nombreuses urgences pédiatriques dont celles du CHU de Tours, les patients drépanocytaires se présentant pour CVO sévère ont un délai d'administration du premier antalgique supérieur à 1 heure. Aussi, l'antalgique administré – utilisation préférentielle de la *Nalbuphine* dans les douleurs sévères – est fréquemment inadapté à la douleur. L'introduction de protocoles pour le traitement des CVO a montré une meilleure prise en charge des patients¹³⁻¹⁷. Dans de nombreuses maladies chroniques en pédiatrie, l'instauration de protocoles permet une stabilisation plus rapide, une diminution du taux et de la durée d'hospitalisation ainsi que la réduction de l'utilisation de traitements inappropriés. Plusieurs études ont montré une efficacité équivalente des formes orales et intraveineuses dans la prise en charge des CVO¹⁸.

L'objectif principal de cette étude était d'observer si la mise en place d'un protocole promouvant l'utilisation de la *Morphine* orale permettait un changement dans les pratiques et une meilleure prise en charge des CVO sévères.

MATERIEL ET METHODES

Le 29 janvier 2021, selon les recommandations, l'équipe médicale a mis en place, aux urgences pédiatriques du CHRU de Tours, un protocole d'antalgie promouvant l'utilisation de *Morphine* orale dans la CVO sévère non fébrile du patient atteint de drépanocytose.

Le critère de jugement principal est l'augmentation du taux de prescription de morphine.

Les critères de jugements secondaires sont l'augmentation du taux de voies veineuses périphériques (VVP) mise en place après la prescription de l'antalgie, l'augmentation du taux de prescription du premier opioïde dans les 60 minutes suivant l'admission et l'amélioration du score de douleur en points d'EN / EVA / visages / FLACC par rapport à l'évaluation initiale.

Les échelles de douleurs utilisées sont des échelles d'auto-évaluation, l'échelle numérique (EN), l'échelle visuelle analogique (EVA), l'échelle des visages et une échelle d'hétéroévaluation, la « face legs activity cry consolability » (FLACC).

Les CVO sévères sont définis par une échelle de douleur (EVA, EN, visages ou FLACC) > 4 malgré prise d'un palier 2 à domicile ou échelle de douleur d'emblée ≥ 6 .

Nous avons réalisé une étude rétrospective au sein du service des urgences pédiatriques du CHRU de Tours en comparant les sujets admis avant protocole (du 29/01/2018 au 29/01/2021) à ceux admis après mise en place du protocole (du 29/01/2021 au 29/01/2022).

Les patients ayant consulté pendant l'une de ces 2 périodes et répondant aux critères suivants ont été inclus :

- CVO tout âge aux urgences pédiatriques
- Échelle de douleur > 4 à l'arrivée malgré antalgiques pris à domicile avec au moins un palier 2 ou échelle de douleur ≥ 6 d'emblée
- Glasgow évalué à 15/15
- Absence de syndrome infectieux ou de fièvre
- Absence de détresse respiratoire

Une lettre d'information à la recherche, avec possibilité d'opposition, a été envoyée, par mail, aux parents de chaque patient drépanocytaire d'âge pédiatrique du CHRU de Tours.

Le recueil des données était anonyme, seules les variables nécessaires aux objectifs énoncés ont été recueillies, à savoir :

- Démographiques
 - o Age
 - o Sexe
- Critère de la maladie
 - o Type de drépanocytose
 - o Hémoglobine de base
 - o Localisation de la douleur
- Prise en charge
 - o Date-heure de la consultation aux urgences
 - o Palier 1 à domicile (oui/non)
 - o Palier 2 à domicile (oui/non)

- Pose d'une voie veineuse périphérique (oui/non et date-heure)
- Administration d'un antalgique non morphinique (oui/non et date-heure de la 1^e administration)
- Administration de morphinique (oui/non et date-heure)
- Échelle de douleur initiale (date-heure et valeur)
- Échelle de douleur post-titration (date-heure et valeur)

Les variables qualitatives ont été décrites à l'aide de l'effectif et de la proportion. Les variables quantitatives l'ont été selon la médiane et l'espace interquartile.

Pour l'objectif primaire, l'augmentation du taux de prescription de morphiniques a été représentée graphiquement par un diagramme en barres. La comparaison de ce taux avant et après mise en place du protocole d'antalgie a fait l'objet d'un test exact de *Fisher* dont les résultats ont été retranscrits par la différence absolue avec intervalle de confiance à 95 % et sa *p-value* associée.

Pour les objectifs secondaires, l'augmentation du taux de VVP mise en place après la prescription de l'antalgie et l'augmentation du taux de prescription du premier opioïde dans les 60 minutes suivant l'admission ont été représentées graphique par un diagramme en barres tandis que l'amélioration du score de douleur en points d'EN / EVA / visages / FLACC par rapport à l'évaluation initiale a été représentée graphiquement par une boîte à moustache. L'ensemble des analyses, tables et figures a été réalisé via le logiciel *R version 4.1.0* avec un seuil alpha fixé à 5 %.

Cette étude a fait l'objet d'un enregistrement auprès du *Data Protection Officer (DPO)* du CHRU de Tours au sein du registre de l'établissement sous le n°2020_129, ainsi qu'auprès du *Health Data Hub* dans le registre des recherches entrant dans le cadre de la méthodologie de référence *MR004* sous le numéro *F20210114135602*.

RESULTATS

Un total de 37 patients a été admis aux urgences pédiatriques pendant la période de l'étude et la totalité a été incluse dans l'étude. Onze patients avant le protocole et 26 après. Le nombre de patients avant protocole est plus faible ayant été impacté par le COVID 19 qui a réduit le nombre de consultations aux urgences.

Les caractéristiques des patients sont représentées dans la Tableau 1.

Dans le groupe avant protocole les patients sont plus jeunes avec une médiane d'âge de 7 ans contre une médiane d'âge de 12 ans après. Le sex-ratio est inférieur à 1 dans les deux groupes. De façon non étonnante, le type de drépanocytose prépondérant dans les deux groupes est le profil SS avec majoritairement des consultations aux urgences pour des CVO ostéo articulaires, l'hémoglobine de base est également équivalente. Nous pouvons tout de même noter que nous avons davantage de CVO ostéo articulaire « pure » dans le groupe pré protocole (82%) que dans le groupe post protocole (54%). En effet dans le groupe post protocole, les CVO sont plus souvent associés à des CVO abdominales ou thoraciques.

Par ailleurs, de façon équivalente dans les deux groupes, la CVO a d'abord été traitée par palier 1 chez presque tous les patients et par palier 2 dans plus de 50% des cas.

Concernant le critère de jugement principal, la fréquence de prescription de morphine est passée de 18% (2/11) avant protocole à 96% (25/26) après protocole, soit une augmentation significative de 78% [48 ; 100] ($p < 0,001$) représentée sous forme de diagramme en barres dans la figure 1.

Le taux de mise en place de VVP après la prescription de l'antalgique est passé de 18% avant protocole à 92% après le protocole, soit une augmentation de 74%, représentée sous forme de diagramme en barre dans la figure 2.

La prescription du 1^{er} opioïde dans les 60 min suivant l'admission est passée de 18% avant protocole à 54% après le protocole soit une augmentation de 36%, représentée sous forme de diagramme en barre dans la figure 3.

En ce qui concerne l'amélioration de la douleur en point d'EVA / EN / visages ou FLACC avant et après protocole, nous n'avons pas de réelle différence. Ceci est représenté sous forme de boîte à moustache dans la figure 4.

DISCUSSION

Notre étude a observé que la mise en place d'un protocole d'antalgie promouvant la *Morphine* orale dans la prise en charge des crises vaso occlusives sévères au sein des urgences de Clocheville a permis d'uniformiser les pratiques avec l'augmentation significative (78%) de la prescription de Morphine malgré l'absence de sédation significative de la douleur. Nous allons essayer d'expliquer comment nous sommes arrivés à l'écriture de ce protocole.

Pendant longtemps la douleur de l'enfant n'était pas prise en compte. Des progrès considérables ont eu lieu dans ce domaine notamment en ce qui concerne la douleur liée aux soins. Malheureusement, malgré la disponibilité d'antalgiques efficaces et de nombreux outils pour évaluer la douleur, la littérature pointe du doigt la persistance d'une antalgie inadaptée voire inexistante pour les douleurs aiguës en situation d'urgence. Les médicaments antalgiques opioïdes sont indiqués (AMM) pour le traitement des douleurs aiguës et sévères (score à l'échelle numérique $\geq 6/10$ ou $4 \leq EN < 6$ si palier 2 non efficace). Ils doivent, dans la mesure du possible et le plus souvent, être utilisés en association avec d'autres antalgiques non opioïdes et des mesures non médicamenteuses afin d'atteindre une antalgie satisfaisante. La douleur devra être réévaluée rapidement afin de déterminer si une antalgie adéquate a été obtenue pour ensuite l'adapter¹⁹.

Une antalgie adaptée est primordiale car la répétition des douleurs inefficacement prises en charge abaisse le seuil de nociception²⁰. Les IRM fonctionnelles démontrent des anomalies au niveau des centres du traitement de la douleur du système nerveux central avec les zones d'activation des systèmes de perception de la douleur en hypermétabolisme et les zones d'inhibition de ces systèmes en hypométabolisme²¹⁻²². Les patients les plus symptomatiques dans l'enfance, avec une prise en charge antalgique sous-optimal, sont plus à risque de développer des épisodes de somatisation, d'anxiété, de dépression, de phobie et de devenir des adultes douloureux chroniques avec un fort retentissement psychosocial²³. Pour ces patients, cela démontre l'importance d'être traités avec des antalgiques adaptés.

Les morphiniques sont la pierre angulaire du traitement de la douleur sévère de la CVO. De nombreuses recommandations⁷⁻¹¹ pour la prise en charge des CVO sévères mentionnent la nécessité d'initier l'opioïde dans les 30-60 minutes suivant l'admission, avec une dose de charge adaptée suivie de doses répétées jusqu'à analgésie suffisante. L'administration IV de Morphine est une approche thérapeutique courante pour le traitement de la douleur aiguë. Des difficultés techniques retardent souvent sa mise en place pour des raisons organisationnelles (charge de travail des équipes paramédicales, surcharge de patients)²⁴ et technique (capital veineux détérioré des patients).

Une étude américaine, chez des patients de plus de 6 ans admis aux urgences, a comparé l'administration d'opioïdes IV et d'opioïdes per os dans la prise en charge initiale de la douleur. Bien que les patients du groupe IV aient obtenu un soulagement plus rapide de la douleur, le temps d'administration des médicaments était significativement plus court pour ceux qui recevaient l'opioïde par voie orale. Si nous ajoutons le temps nécessaire pour obtenir un soulagement significatif de la douleur au temps requis pour l'administration du médicament, le délai de soulagement de la douleur était identique dans les deux groupes²⁵. Plusieurs études,

analysant le recours à la Morphine orale et le recours à la Morphine intraveineuse, n'ont démontré ni différence significative du score de douleur, de la fréquence de recours aux antalgiques et d'effet secondaire¹⁸⁻²⁶. Une autre étude montre que la morphine IV à un délais d'action plus rapide mais que la morphine par voie orale est toutefois plus facile et plus rapide à administrer et semble avoir une efficacité comparable en soins très aigus²⁷.

Il ne faut pas oublier les autres traitements antalgiques qui sont complémentaires et qui sont tout aussi importants pour le traitement de la CVO en ayant des sites d'actions différent. Les AINS ont une action analgésique périphérique en inhibant les enzymes de la cyclo oxygénase et la production des prostanoïdes, cette action contribue à diminuer les influx périphériques qui génèrent une sensibilisation centrale. La morphine, quant à elle, agit au niveau périphérique, médullaire, du tronc cérébral, du thalamus et du cortex somatosensoriel. Elle participe également au mécanisme descendant inhibiteur.

Aux urgences pédiatriques du CHU de Clocheville, nous observons que les patients drépanocytaires recevaient des antalgiques non adaptés à leur douleur en utilisant de façon prioritaire la *Nalbuphine* dans les douleurs sévères. La *Nalbuphine* est un morphinique de type agoniste antagoniste. Bien que son utilisation soit limitée dans la CVO au niveau international, elle est largement utilisée en France. L'efficacité analgésique de la *Nalbuphine* est moindre que celle de la Morphine, notamment en raison de son effet plafond. La réponse au questionnaire de 81 services d'urgence en France a indiqué que la *Nalbuphine* et la *Morphine* étaient utilisées dans, respectivement, 71,6% et 85 % des centres pour les douleurs CVO modérées et sévères. La majorité des répondants (91,7%) ont indiqué penser que la *Morphine* intraveineuse soulageait les CVO pédiatriques graves, mais seulement 30,9 % pensaient que la *Nalbuphine* intraveineuse apportait un soulagement²⁸. Dans notre recueil de données, avant la mise en place du protocole, nous remarquons que les scores de douleurs diminuent de 7 à 3 (médiane) avec le traitement par *Nalbuphine* ce qui peut être expliqué par l'effet sédatif initial. Après cet effet, nous pouvons noter que 45% des patients ont eu besoin de recourir à la morphine IV avec un délai médian de 9h. L'utilisation d'antalgique inadapté n'est ni propre aux urgences pédiatriques françaises ni propre à la prise en charge de la CVO comme en témoignent de nombreuses études²⁹⁻³⁰. En effet il existe une sous-utilisation de la morphine qui est d'autant plus perceptible que la population est jeune³¹.

Une des solutions à l'ensemble des problèmes de prise en charge de la douleur consiste en la réalisation de protocoles, qui permettront aux moins accoutumés de suivre une conduite reconnue efficace. Les études montrent que ceux-ci permettent une meilleure prise en charge analgésique. Par exemple, un protocole d'administration de *Morphine* orale (0,5 mg/kg) a permis une nette diminution de la douleur des fractures aux urgences chez 74 enfants de six mois à seize ans³². L'implantation d'un protocole aux urgences pédiatriques aux Etats Unis a permis d'améliorer la prise en charge des CVO notamment la prescription plus rapide d'une analgie adaptée³³.

Nous avons donc décidé d'écrire un protocole en respectant les recommandations actuelles, notamment « American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: management of acute and chronic pain¹⁰ » et en travaillant avec l'équipe du centre de la douleur de Trousseau à l'occasion du DIU « Douleur de l'enfant en pratique quotidienne ».

Dans notre protocole nous avons défini la CVO sévère par une échelle de douleur (EVA, EN, visages ou FLACC) > 4 malgré prise d'un palier 2 à domicile ou échelle de douleur d'emblée ≥ 6 en reprenant la définition de la douleur aiguë sévère de l'HAS²². L'objectif de notre protocole est d'harmoniser la prise en charge des CVO sévères en respectant les recommandations actuelles. Le but étant que l'enfant drépanocytaire qui se présente aux urgences pédiatriques avec une CVO sévère soit pris en charge rapidement avec l'administration d'un opioïde dans l'heure suivant son arrivé. Nous avons privilégié la *Morphine* orale en raison de contraintes techniques, facilitant la rapidité de la mise en place du traitement. Le traitement par *Morphine* orale commence par une titration avec une dose de charge puis des doses répétées toutes les 30 min jusqu'à analgésie suffisante. Puis si le score de douleur est ≤ 4 il est recommandé de poursuivre la *Morphine* orale toutes les 4h avec une évaluation de la douleur toutes les 2 heures pour adapter l'antalgie et un passage à la forme libération prolongée au bout de 24h. Si l'analgésie n'est pas suffisante (≥ 5) après une titration bien conduite, le passage à la *Morphine* IV est recommandé. Le protocole insiste bien sur l'association systématique avec les antalgiques de palier 1 (*Paracétamol* et AINS), ainsi que les mesures non médicamenteuses.

Un des objectifs secondaires du protocole était de diminuer le délai d'administration du premier antalgique efficace. Et cela, en privilégiant notamment la voie orale ; ce qui permettrait de s'affranchir du délai de pose de la voie veineuse périphérique. En observant les résultats, nous pouvons remarquer, qu'après le protocole, dans 50% des cas, le 1^{er} opioïde est prescrit dans les 60 minutes suivant l'admission, soit une augmentation de 34%. C'est un résultat encourageant mais loin d'être suffisant. Contrairement à ce qu'on aurait pu penser, ce n'est pas la mise en place de la VVP qui a retardé l'administration de l'antalgique puisque, après protocole, dans 92% des cas les VVP sont posées après l'antalgique. Ce résultat montre que les soignants ont intégré que l'antalgie est prioritaire sur la pose de VVP. Nous n'avons pas trouvé d'explication évidente expliquant le retard d'administration de l'antalgie, nous ne pouvons que formuler des hypothèses comme le manque de disponibilité du personnel soignants en raison d'une surcharge de travail, d'urgence vitale prioritaire avec la présence de seulement un médecin et un interne la nuit ou le manque de formation sur le caractère d'urgence de la prise en charge des CVO.

Toutefois, nous pouvons remarquer que le protocole est de mieux en mieux appliqué par les professionnels de santé des urgences pédiatriques du CHRU de Tours.

Un axe d'amélioration à prévoir est de s'affranchir de la voie veineuse périphérique lorsque celle-ci n'est pas nécessaire. En effet, dans notre étude, nous notons que tous les patients hospitalisés ont bénéficié d'une voie veineuse périphérique. Nous remarquons également un recours à la *Morphine* IV, dans 54% des cas, postérieurement à la titration orale de cette dernière ; et cela bien que, dans la majorité des cas, aucun critère ne justifiait le passage de la *Morphine* orale à la *Morphine* intraveineuse. Nous recommandons en ce sens un travail supplémentaire de formation des équipes de santé afin que ces dernières poursuivent un traitement par *Morphine* orale avec hydratation per afin d'éviter la mise en place de voie veineuse périphérique non nécessaire. La politique de préservation du réseau veineux doit être

mis en place le plus précocement possible chez tout patient atteint d'une maladie chronique dont le traitement nécessite un accès répété aux vaisseaux³⁴⁻³⁵.

Cela permettrait également une réduction du risque infectieux, diminution qui serait profitable pour cette population à risque. En effet, concernant les infections systémiques, les cathéters veineux périphériques courts sont à l'origine de 4 à 8% des bactériémies nosocomiales et de 5% des bactériémies iatrogènes en ambulatoire³⁶⁻³⁷.

Par ailleurs, il ne faut pas ignorer l'augmentation de l'anxiété et donc de la douleur lors de la pose du cathéter. A ne pas oublier que les émotions renforcent la mémorisation de la douleur³⁸.

Afin d'aller plus loin dans le raisonnement : si les patients sont traités par voie orale, sans nécessité de voie veineuse périphérique, nous pourrions envisager un retour à domicile avec un traitement antalgique par Morphine orale ; cela permettrait de limiter l'impact psychologique en diminuant le nombre d'hospitalisations annuel. La mise en place d'un protocole promouvant la morphine orale dans un service d'urgence pédiatrique aux États Unis a permis de diminuer le nombre d'hospitalisations avec une poursuite de la morphine orale à domicile³⁹

Lors de notre recueil de données nous notons que deux patients du groupe 2 (8%) n'ont pas eu de voie veineuse périphérique. Ces deux patients n'ont pas été hospitalisés et sont rentrés à domicile après une titration de morphine efficace, sans nouvelle consultation aux urgences. Un de ces patients est rentré avec une prescription de morphine orale à domicile.

Un des objectifs secondaires visait à évaluer si la prescription d'une antalgie rapidement efficace, via l'augmentation de prescription de *Morphine*, avait un impact sur le score de douleur. Nous n'avons pas noté de différence significative d'amélioration de la douleur en points d'EVA avant et après protocole.

L'une des raisons que nous avons mis en exergue est l'absence de titration complète de *Morphine* orale. En effet, dans 54% des cas, bien que la dose de charge soit correctement administrée, elle est souvent isolée, sans dose supplémentaire, et cela malgré une douleur non soulagée. Cette absence de titration complète résulte d'une absence de réévaluation de la douleur dans les 30 minutes suivant l'administration d'une dose de *Morphine*. Une autre raison est le manque d'organisation pour poursuivre la prise en charge antalgique lors du transfert du patient des urgences au service. En effet nous pouvons noter que la réévaluation de la douleur après la prise en charge aux urgences est dans 50% des cas supérieure à 6 heures, alors que les recommandations stipulent une réévaluation horaire de la douleur après la titration, pour adapter le traitement antalgique.

Pour améliorer tous les objectifs secondaires, il est primordial de réaliser des formations du personnel médical et paramédical. L'enquête téléphonique Française réalisée sur 360 équipes médicales et paramédicales de SMIR a mis en évidence le manque de connaissance sur la douleur intense de l'enfant, les doses d'antalgiques, les objectifs thérapeutiques, l'existence de protocoles et de recommandations des sociétés savantes⁴⁰.

Après formation du personnel de santé, la réitération de cette étude dans plusieurs années serait intéressante.

Nous nous sommes intéressés à la prise en charge hospitalière, mais il est primordial de mentionner que le traitement de la CVO commence au domicile. En cas de CVO, la prise d'au moins un antalgique est la stratégie la plus utilisée par environ 85 % des patients. Les molécules les plus consommées sont le *Paracétamol*, le *Tramadol* et l'*Ibuprofène*, de façon isolée ou en association⁴¹. L'utilisation par les familles des 3 paliers d'antalgique est peu courante. Néanmoins des études américaines retrouvent l'utilisation de morphiniques chez 10 à 20 % des patients⁴²⁻⁴³⁻⁴⁴. En France l'utilisation de *Morphine* au domicile pour les patients drépanocytaires reste marginale bien que les recommandations françaises comme anglo-saxonnes préconisent l'utilisation d'un antalgique de palier 3 pour les douleurs intenses. Les patients et les parents jouent un rôle important à domicile. Ils vont devoir mettre en place des moyens et techniques pour prévenir les CVO, identifier la CVO (prodromes éventuels), débiter les antalgiques en choisissant le palier selon l'intensité, les alterner et donc adapter l'ordonnance. En plus de cela, il leur faudra appliquer les autres moyens, rechercher des signes associés et/ou de gravité (fièvre, pâleur, douleur thoracique, etc.) et décider quand venir aux urgences. Pour autonomiser les patients et leurs parents, l'éducation thérapeutique est essentielle. C'est une discipline relativement récente à la croisée du soin, de la médecine et de l'éducation. Sa finalité est l'acquisition, la mobilisation et le maintien de compétences d'autosoin et d'adaptation. Il s'agit pour le patient de prendre conscience de toutes les ressources (intrinsèques et extrinsèques), dont il dispose pour faire face à toute sorte de situation en lien avec la maladie au quotidien.

La prise en charge de la douleur ne cesse d'évoluer avec probablement, dans quelques années, l'apparition de nouvelles molécules dans nos protocoles soulignant l'importance de remettre à jour ces derniers avec l'évolution des recommandations⁴⁵.

Nous avons par exemple le *Fentanyl*, morphinique synthétique, qui n'est pas encore entré dans les protocoles actuels de prise en charge de la douleur chez l'enfant drépanocytaire. Cependant, des publications récentes rapportent l'efficacité de son administration par voie intra nasale. Ainsi, dans une étude américaine, l'administration de 1,5 µg/kg de *Fentanyl* intra nasal (max 100 µg) jusqu'à deux à 5-10 minutes d'intervalle a réduit considérablement le temps d'administration du premier opioïde⁴⁶. Dans une autre étude, l'adjonction d'une dose de *Fentanyl* intra nasal de 2 µg/kg au traitement standard par morphine a réduit significativement la douleur 20 min après d'administration de *Fentanyl*⁴⁷. Une autre voie d'administration du *Fentanyl* est la voie buccale qui semble tout aussi efficace⁴⁸.

Concernant la *Kétamine*, nous l'utilisons souvent en « rescue » pour potentialiser la morphine lorsque la PCA de *Morphine* seule n'est pas efficace ou comme épargneur de *Morphine* pour gérer les effets secondaires. La *Kétamine* est un anesthésiste général possédant des propriétés psychotropes dissociatives, analgésiques et sédatives. En raison de son effet antagoniste non compétitif sur les récepteurs NMDA, il a été proposé de l'utiliser à faibles doses pour prévenir l'hyperalgésie par opioïdes⁴⁹ ou la tolérance aux morphiniques induite par l'activation des récepteurs NMDA. Certaines études préliminaires tendent à montrer que son utilisation en perfusion continue à faible dose (0,15 à 0,30 mg/kg/h) diminue la consommation en morphinique et améliore l'efficacité analgésique⁵⁰⁻⁵².

Actuellement, des études sont en cours pour reconnaître et traiter la part de douleur neuropathiques dans la CVO comme le montre une étude réalisée à l'hôpital Robert Debré

(Paris) évaluant la prévalence des douleurs neuropathiques durant les CVO⁵³. La détecter ouvre un champ nouveau de traitements complémentaires, en particulier lorsque la douleur résiste à la *Morphine* : traitement local par emplâtre de *Lidocaïne (Versatis®)*, *Gababentine*⁵⁴⁻⁵⁷ ou *Amitriptyline*.

CONCLUSION

La mise en place d'un protocole d'antalgie promouvant la *Morphine* orale dans les CVO ostéo-articulaires intenses du patient drépanocytaire qui se présente aux urgences pédiatriques a permis un changement des pratiques et une augmentation significative des prescriptions de *Morphine* avec une diminution parallèle des prescriptions de *Nalbuphine*.

Toutefois, à l'exception du recours à la *Morphine* orale, le protocole n'a pas été correctement appliqué. En effet, nous avons pu noter une absence de titration correcte, un délai d'administration du premier antalgique efficace encore trop long, ainsi que la subsistance de la mise en place de voies veineuses périphériques non indispensables.

Dès lors, la formation du personnel médical et paramédical nous semble indispensable pour améliorer les points précités.

Nous recommandons également la réitération de cette étude – après une formation satisfaisante du personnel médical et paramédical – afin de correctement apprécier le changement dans la prise en charge des CVO. Cela nous permettrait ensuite d'évaluer la diminution des complications telles que le syndrome thoracique aigu (STA) et la diminution des périodes d'hospitalisation.

A terme, l'un de nos objectifs serait un retour à domicile avec prescription de *Morphine* orale lorsque les conditions le permettent.

REFERENCES

1. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2017 Apr 20;376(16):1561-1573.
2. Inserm (<https://www.inserm.fr/dossier/drepanocytose/>)
3. Puri L, Nottage KA, Hankins JS, Anghelescu DL. State of the Art Management of Acute Vaso-occlusive Pain in Sickle Cell Disease. *Paediatr Drugs*. 2018 Feb;20(1):29-42.
4. Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. *Annu Rev Pathol*. 2019 Jan 24;14:263-292.
5. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, Nickerson B, Orringer E, McKie V, Bellevue R, Daeschner C, Mancini EA. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med*. 2000 Jun 22;342(25):1855-65.
6. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, Klug PP. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med*. 1994 Jun 9;330(23):1639-44.
7. Haute Autorité de Santé. Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent. Saint-Denis La Plaine : HAS; 2005.
8. Brandow AM, DeBaun MR. Key Components of Pain Management for Children and Adults with Sickle Cell Disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018 Jun;32(3):535-550.
9. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, Jordan L, Lanzkron SM, Lottenberg R, Savage WJ, Tanabe PJ, Ware RE, Murad MH, Goldsmith JC, Ortiz E, Fulwood R, Horton A, John-Sowah J. Management of sickle cell disease : summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA*. 2014 Sep 10;312(10):1033-48.
10. Brandow AM, Carroll CP, Creary S, Edwards-Elliott R, Glassberg J, Hurley RW, Kutlar A, Seisa M, Stinson J, Strouse JJ, Yusuf F, Zempsky W, Lang E. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease : management of acute and chronic pain. *Blood Adv*. 2020 Jun 23;4(12):2656-2701.
11. Noronha SA, Sadreameli SC, Strouse JJ. Management of Sickle Cell Disease in Children. *South Med J*. 2016 Sep;109(9):495-502.
12. Mathias MD, McCavit TL. Timing of opioid administration as a quality indicator for pain crises in sickle cell disease. *Pediatrics*. 2015 Mar;135(3):475-82.

13. Powers RD. Management protocol for sickle-cell disease patients with acute pain: impact on emergency department and narcotic use. *Am J Emerg Med.* 1986 May;4(3):267-8.
14. Givens M, Rutherford C, Joshi G, Delaney K. Impact of an emergency department pain management protocol on the pattern of visits by patients with sickle cell disease. *J Emerg Med.* 2007 Apr;32(3):239-43.
15. Ender KL, Krajewski JA, Babineau J, Tresgallo M, Schechter W, Saroyan JM, Kharbanda A. Use of a clinical pathway to improve the acute management of vaso-occlusive crisis pain in pediatric sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2014 Apr;61(4):693-6.
16. Morrissey LK, Shea JO, Kalish LA, Weiner DL, Branowicki P, Heeney MM. Clinical practice guideline improves the treatment of sickle cell disease vasoocclusive pain. *Pediatr Blood Cancer.* 2009 Mar;52(3):369-72.
17. Co JP, Johnson KB, Duggan AK, Casella JF, Wilson M. Does a clinical pathway improve the quality of care for sickle cell anemia? *Jt Comm J Qual Saf.* 2003 Apr;29(4):181-90.
18. M. Teresi, B. Wicklund, S. McMilsan, D. Rucknagel, K. Kalinyak, R. Payne, P. Alarcon. Comparison of controlled-release oral morphine to continuous intravenous morphine infusion in the control of pain in sickle cell crisis. *Journal of Pain and Symptom Management*, Published 1 April 1991.
19. Haute Autorité de Santé. Bon usage des médicaments opioïdes : antalgie, prévention et prise en charge du trouble de l'usage et des surdoses. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022.
20. Brandow AM, Panepinto JA. Clinical Interpretation of Quantitative Sensory Testing as a Measure of Pain Sensitivity in Patients With Sickle Cell Disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016 May;38(4):288-93.
21. Case M, Zhang H, Mundahl J, Datta Y, Nelson S, Gupta K, He B. Characterization of functional brain activity and connectivity using EEG and fMRI in patients with sickle cell disease. *Neuroimage Clin.* 2016 Dec 26;14:1-17.
22. Darbari DS, Hampson JP, Ichescio E, Kadom N, Vezina G, Evangelou I, Clauw DJ, Taylor Vi JG, Harris RE. Frequency of Hospitalizations for Pain and Association With Altered Brain Network Connectivity in Sickle Cell Disease. *J Pain.* 2015 Nov;16(11):1077-86.
23. Edwards CL, Killough A, Wood M, Doyle T, Feliu M, Barker CS, Uppal P, DeCastro L, Wellington C, Whitfield KE, O'Garra KG, Morgan K, Edwards Alesii LY, Byrd GS, McCabe M, Goli V, Keys A, Hill L, Collins-McNeil J, Trambadia J, Guinyard D, Muhammad M, McDonald P, Schmechel DE, Robinson E. Emotional reactions to pain predict psychological distress in adult patients with Sickle Cell Disease (SCD). *Int J Psychiatry Med.* 2014;47(1):1-16.

24. Pines JM, Hollander JE. Emergency department crowding is associated with poor care for patients with severe pain. *Ann Emerg Med*. 2008
25. Miner JR, Moore J, Gray RO, Skinner L, Biros MH. Oral versus intravenous opioid dosing for the initial treatment of acute musculoskeletal pain in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2008 Dec;15(12):1234-40.
26. Jacobson SJ, Kopecky EA, Joshi P, Babul N. Randomised trial of oral morphine for painful episodes of sickle-cell disease in children. *Lancet*. 1997 Nov 8;350(9088):1358-61.
27. Beale JP, Oglesby AJ, Jones A, Clancy J, Beattie TF. Comparison of oral and intravenous morphine following acute injury in children. *Eur J Emerg Med* 2001;8(4):271-4.
28. Galeotti C, Courtois E, Carbajal R. How French paediatric emergency departments manage painful vaso-occlusive episodes in sickle cell disease patients. *Acta Paediatr*. 2014 Dec;103(12): e548-54.
29. Brown JC, Klein EJ, Lewis CW, Johnston BD, Cummings P. Emergency department analgesia for fracture pain. *Ann Emerg Med* 2003
30. Hennes H, Kim MK, Pirrallo RG. Prehospital pain management: a comparison of providers' perception and practice. *Prehosp Emerg Care* 2005.
31. O'Donnell J, Ferguson LP, Beattie TF. Use of analgesia in a pediatric accident and emergency department following a trauma. *Eur J Emerg Med* 2002.
32. Wille C, Bocquet N, Cojocar B, Leis A, Cheron G. Oral morphine administration for children's traumatic pain. *Arch Pediatr* 2005
33. Ender KL, Krajewski JA, Babineau J, Tresgallo M, Schechter W, Saroyan JM, Kharbanda A. Use of a clinical pathway to improve the acute management of vaso-occlusive crisis pain in pediatric sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Apr;61(4):693-6.
34. Baskin KM, Mermel LA, Saad TF, Journeycake JM, Schaefer CM, Modi BP, Vrazas JI, Gore B, Drews BB, Doellman D, Kocoshis SA, Abu-Elmagd KM, Towbin RB; Venous Access: National Guideline and Registry Development (VANGUARD) Initiative Affected Persons Advisory Panel. Evidence-Based Strategies and Recommendations for Preservation of Central Venous Access in Children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2019 Jul;43(5):591-614.
35. Bouattar T, Bezzaz A, Abdellaoui K, Lamchahab FE, Benamar L, Ezaitouni F, Hassam B, Bayahia R, Ouzeddoun N. La préservation du capital vasculaire au CHU Ibn Sina de Rabat-Maroc: rôle de l'infirmier [Preserving vascular asset in Ibn Sina Teaching Hospital, Rabat-Morocco: the role of the nurse]. *Pan Afr Med J*. 2012;11:57. French. Epub 2012 Mar 24.

36. Coello R, Charlett A, Ward V, Wilson J, Pearson A, Sedgwick J, et al. Device-related sources of bacteraemia in English hospitals opportunities for the prevention of hospital-acquired bacteraemia. *J Hosp Infect* 2003;53(1):46-57.
37. Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN) de l'institut de veille sanitaire (InVS). Surveillance des bactériémies nosocomiales en France. Resultats 2002; 2004 Dec. 2004.
38. Lander J, Hodgins M, Fowler-Kerry S. Children's pain predictions and memories. *Behav Res Ther* 1992 ; 30 : 117-24
39. Paquin H, D Trottier E, Robitaille N, Pastore Y, Dore Bergeron MJ, Bailey B. Oral morphine protocol evaluation for the treatment of vaso-occlusive crisis in paediatric sickle cell patients. *Paediatr Child Health*. 2019 Feb;24(1):e45-e50. doi: 10.1093/pch/pxy074. Epub 2018 May 31.
40. Galinski M, Pommerie F, Ruscev M, Hubert G, Srij M, Lapostolle F, et al. Emergency ambulance management of acute pain in children: a national survey. *Presse Med* 2005
41. Dampier C, Ely B, Brodecki D, O'Neal P. Characteristics of pain managed at home in children and adolescents with sickle cell disease by using diary self-reports. *J Pain* 2002 ; 3 (6) : 461-70.
42. Dr Corinne Guitton, Amélie Perrin - Prise en charge de la douleur au domicile : prescrire et expliquer – exemple de la drépanocytose - 20e Journées Ladouleur de l'enfant. Quelles réponses ? 2-4décembre 2013
43. Beyer JE, Simmons LE. Home treatment of pain for children and adolescents with sickle cell disease. *Pain Manag Nurs*. 2004 Sep;5(3):126-35.
44. Dampier C, Ely B, Brodecki D, O'Neal P. Characteristics of pain managed at home in children and adolescents with sickle cell disease by using diary self-reports. *J Pain*. 2002 Dec;3(6):461-70.
45. Puri L, Nottage KA, Hankins JS, Anghelescu DL. State of the Art Management of Acute Vaso-occlusive Pain in Sickle Cell Disease. *Paediatr Drugs*. 2018 Feb;20(1):29-42.
46. Kavanagh PL, Sprinz PG, Wolfgang TL, Killius K, Champigny M, Sobota A, Dorfman D, Barry K, Miner R, Moses JM. Improving the Management of Vaso-Occlusive Episodes in the Pediatric Emergency Department. *Pediatrics*. 2015 Oct;136(4):e1016-25. doi: 10.1542/peds.2014-3470. Epub 2015 Sep 21. PMID: 26391933.
47. Fein DM, Avner JR, Scharbach K, Manwani D, Khine H. Intranasal fentanyl for initial treatment of vaso-occlusive crisis in sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Jun;64(6).

48. De Franceschi L, Mura P, Schweiger V, Vencato E, Quaglia FM, Delmonte L, et al. Fentanyl buccal tablet: a new break-through pain medication in early management of severe vaso-occlusive crisis in sickle cell disease. *Pain Pract.* 2016;16(6):680–7.
49. Bernard Calvino, L'hyperalgésie induite par les opioïdes, *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement*, Volume 14, Issue 5, 2013
50. Zempsky WT, Loiselle KA, Corsi JM, Hagstrom JN. Use of low-dose ketamine infusion for pediatric patients with sickle cell disease-related pain: a case series. *Clin J Pain.* 2010 Feb;26(2):163-7.
51. Neri CM, Pestieau SR, Darbari DS. Low-dose ketamine as a potential adjuvant therapy for painful vaso-occlusive crises in sickle cell disease. *Paediatr Anaesth.* 2013 Aug;23(8):684-9.
52. Hagedorn JM, Monico EC. Ketamine Infusion for Pain Control in Acute Pediatric Sickle Cell Painful Crises. *Pediatr Emerg Care.* 2019 Jan;35(1):78-79.
53. Neuropathic Pain in Children with Sickle Cell Disease: The Hidden Side of the Vaso-Occlusive Crisis. Sigalla J, Duparc Alegria N, Le Roux E, Toumazi A, Thiollier AF, Holvoet L, Benkerrou M, Dugue S, Koehl B. *Children (Basel).* 2021 Jan 26;8(2):84.
54. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1998;280(21):1831–6.
55. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1998;280(21): 1837–42.
56. van de Vusse AC, Stomp-van den Berg SG, Kessels AH, Weber WE. Randomised controlled trial of gabapentin in Complex Regional Pain Syndrome type 1 [ISRCTN84121379]. *BMC Neurol.* 2004;29(4):13.
57. Ho KY, Gan TJ, Habib AS. Gabapentin and postoperative pain—a systematic review of randomized controlled trials. *Pain.* 2006;126(1–3):91–101.

TABLEAUX

Tableau 1 | Caractéristiques des patients à l'inclusion

| Caractéristique | Avant protocole, N = 11 ¹ | Après protocole, N = 26 ¹ | Total, N = 37 ¹ |
|---------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|
| Age (années) | 7,0 (6,0 – 10,5) | 12,0 (9,0 – 13,8) | 11,0 (7,0 – 12,0) |
| Sexe | | | |
| F | 9 (82%) | 17 (65%) | 26 (70%) |
| M | 2 (18%) | 9 (35%) | 11 (30%) |
| Type_drépanocytose | | | |
| SB+ | 0 (0%) | 3 (12%) | 3 (8,1%) |
| SBO | 0 (0%) | 2 (7,7%) | 2 (5,4%) |
| SC | 3 (27%) | 0 (0%) | 3 (8,1%) |
| SS | 8 (73%) | 21 (81%) | 29 (78%) |
| Hb de base (g/dl) | 8,50 (8,00 – 9,00) | 8,00 (7,00 – 8,50) | 8,00 (7,50 – 8,50) |
| Localisation_douleur | | | |
| Abdominale | 1 (9,1%) | 7 (27%) | 8 (22%) |
| Abdominale + ostéo articulaires | 1 (9,1%) | 0 (0%) | 1 (2,7%) |
| Abdominale + thoracique | 0 (0%) | 1 (3,8%) | 1 (2,7%) |
| Ostéo articulaire | 9 (82%) | 14 (54%) | 23 (62%) |
| Ostéo articulaire + Thoracique | 0 (0%) | 2 (7,7%) | 2 (5,4%) |
| Thoracique | 0 (0%) | 1 (3,8%) | 1 (2,7%) |
| Domicile palier 1 | 10 (100%) | 24 (96%) | 34 (97%) |
| Manquant | 1 | 1 | 2 |
| Domicile palier 2 | 6 (60%) | 14 (56%) | 20 (57%) |
| Manquant | 1 | 1 | 2 |

¹Médiane (espace interquartile) ; n (%)

Tableau 2 | Caractéristiques des patients à la prise en charge

| Caractéristique | Avant protocole N = 11 ¹ | Après protocole, N = 26 ¹ | Total, N = 37 ¹ |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|
| Score de douleurs initial EN/EVA/Visages/FLACC | 7,00 (5,50 – 8,50) | 8,00 (7,00 – 9,00) | 8,00 (6,00 – 9,00) |
| Délai douleur initiale après l'admission (minutes) | 2 (0 – 18) | 3 (0 – 15) | 2 (0 – 17) |
| Urgence palier 2 | | | |
| Oui | 10 (91%) | 2 (7,7%) | 26 (70%) |
| IV | 8 (73%) | 1 (3,8%) | 9 (24%) |
| PO | 1 (9%) | 1 (3,8%) | 2 (5,4%) |
| Urgence morphine | | | |
| Oui | 2 (18%) | 25 (96%) | 27 (73%) |
| IV | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Per Os | 2 (18%) | 25 (96%) | 12 (32,4%) |
| Titration correct | 0 (0%) | 12 (46%) | 12 (32,4%) |
| Délai 1 ^{er} antalgique après admission (heures) | 2 (1 – 2) | 1 (1 – 2) | 1 (1 – 2) |
| Administration 1 ^{er} opioïde < 60 min | 2 (18%) | 14 (54%) | 16 (43%) |
| Urgences douleur post titration (score de douleur) | 3,00 (1,00 – 5,00) | 3,50 (2,25 – 6,00) | 3,00 (2,00 – 6,00) |
| Délai douleur post titration (heures) | 4 (2 – 6) | 3 (2 – 4) | 3 (1 – 4) |
| VVP aux urgences | 11 (100%) | 24 (92%) | 35 (95%) |
| VVP mis après antalgiques | 2 (18%) | 24 (92%) | 26 (70%) |
| Nécessité recours <i>Morphine</i> IV | 5 (45%) | 14 (54%) | 19 (51%) |
| Délai recours <i>Morphine</i> IV (heures) | 9 (6 – 25) | 6 (4 – 10) | 6 (5 – 15) |
| Manquant | 6 | 12 | 18 |

¹Médiane (espace interquartile) ; n (%)

FIGURES

Figure 1 | Différence de taux de prescription de *Morphine* avant / après protocole, représentation selon un diagramme en barres.

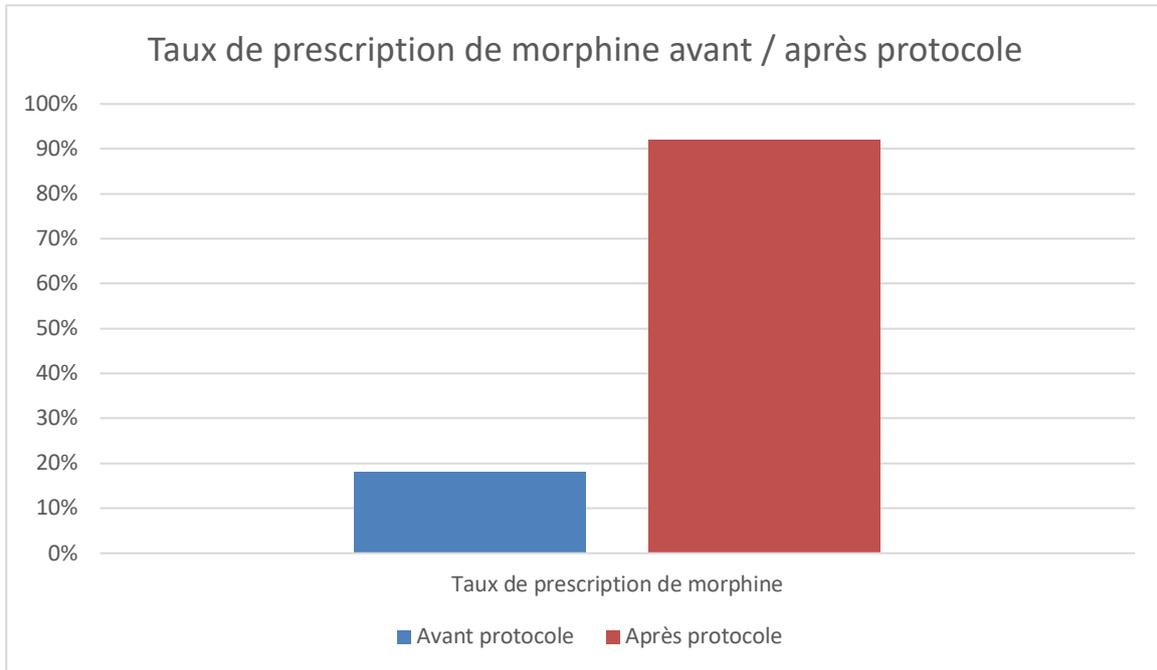


Figure 2 | Différence du taux de VVP mise en place après la prescription de l'antalgique avant /après protocole. Représentation selon un diagramme en barre.

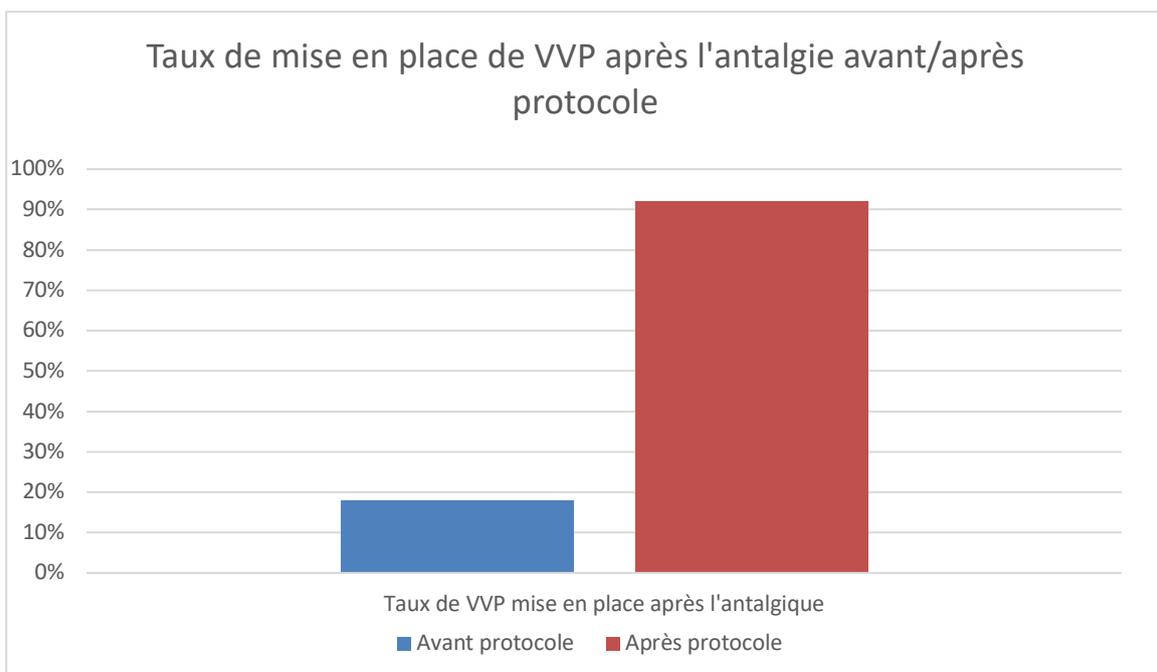


Figure 3 | Différence du taux de prescription du premier opioïdes dans les 60 minutes suivant l'admission avant / après protocole. Représentation selon un diagramme en barre.

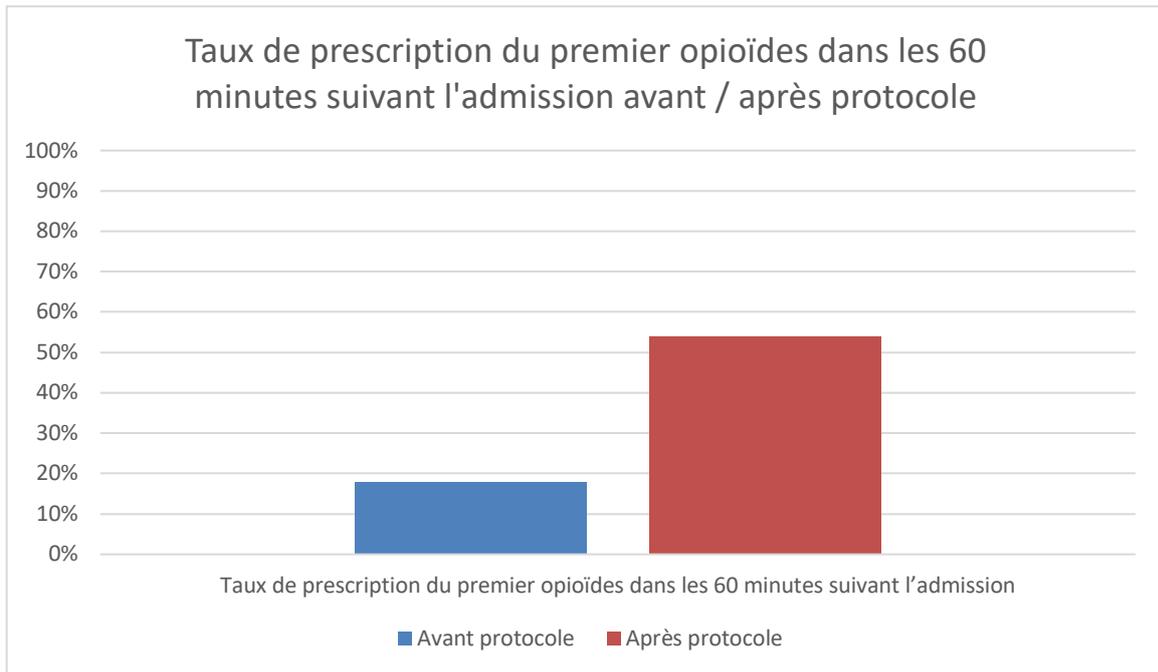
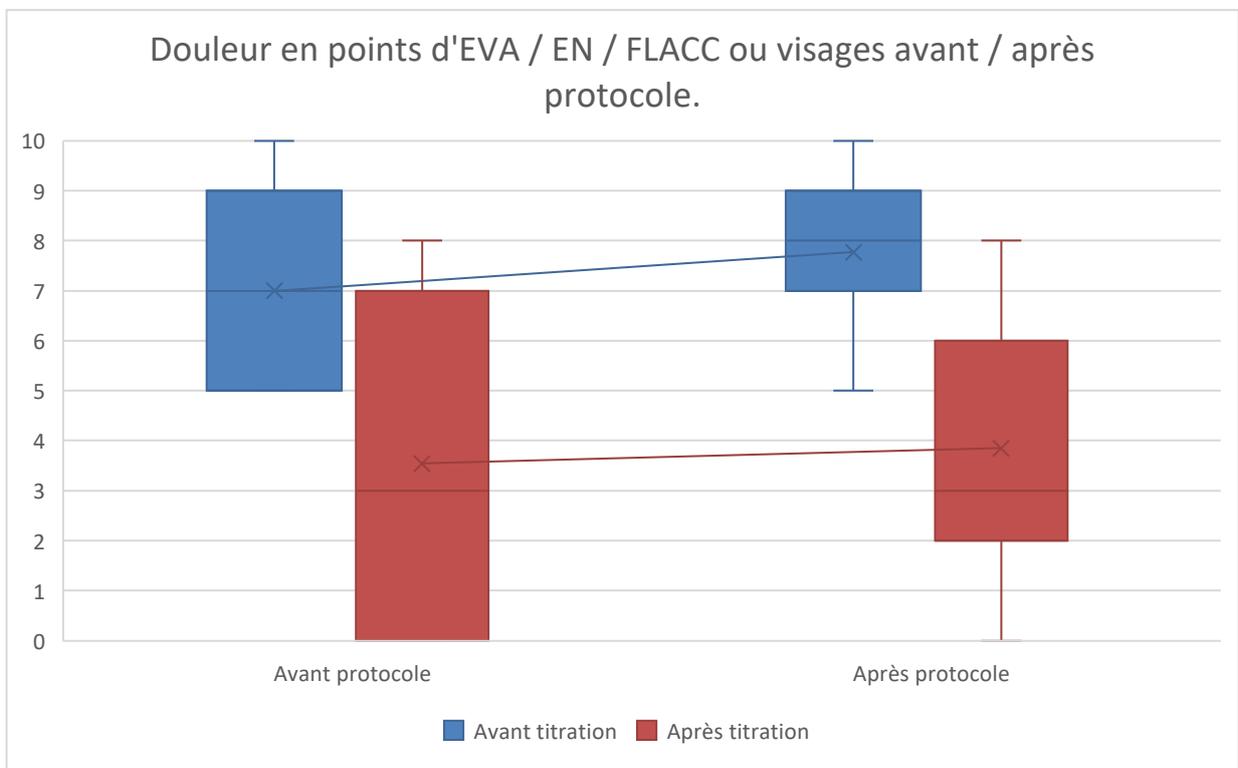


Figure 4 | Différence d'amélioration de la douleur en points d'EVA / EN / FLACC ou visages avant / après protocole. Représentation selon des boîtes à moustache.



ANNEXES

Annexe 1 | Protocole conduite à tenir devant une CVO chez le patient drépanocytaire

CAT DEVANT UNE CRISE VASO OCCLUSIVE CHEZ LE PATIENT DREPANOCYTAIRE

ATTENTION : l'urgence n'est pas de perfuser mais de soulager ! (Débuter par un traitement oral)

ACCUEIL AUX URGENCES

- Prise en charge rapide <30 min (priorité de niveau 3).
- **Évaluer la douleur** par une échelle d'hétéro-évaluation et / ou auto-évaluation.
- Créer un **contexte favorable** : installation confortable en box, réassurer et réchauffer l'enfant.
- Rechercher une **prise d'antalgique au domicile**, des facteurs **déclenchants** de la CVO (infection, froid, déshydratation...).
- **Débuter le MEOPA** (sauf trouble de conscience, hypoxie, refus, neuropathie). **Poser l'EMLA** (sauf déficit en G6PD).
- **L'antalgie peut être débutée par voie orale dès l'admission** (cf. 2).
- **La pose de VVP n'est pas une urgence et sera discutée secondairement.**

PRIX EN CHARGE DE LA DOULEUR (cf. annexes 1 et 2)

- L'instauration du traitement antalgique est **LA** priorité : l'analgésie doit être rapide et efficace, en privilégiant la voie orale.
- Le choix du traitement est résumé dans l'annexe 1 : il dépend de l'intensité de la douleur, du **traitement pris au domicile**, de la **voie d'administration** possible et des antécédents du patient.
- L'ANNEXE 2 rappelle les modalités de prescription des antalgiques chez l'enfant.
- **Penser aux moyens non médicamenteux** : MEOPA, distraction, hypnoanalgésie, immobilisation d'un membre douloureux.
- **Prescrire systématiquement l'évaluation de la douleur AVANT ET APRES la prise d'antalgique.**
 - Chez le patient drépanocytaire, double évaluation par **hétéro-évaluation et auto-évaluation** (si l'âge le permet).
 - **! ** La douleur peut se traduire par un changement de comportement : enfant trop calme, prostré, réfugié dans le sommeil.

BILAN BIOLOGIQUE

**! ** Sa réalisation ne doit pas retarder la mise en place du traitement antalgique **! **

- GDS systématique pour connaître le taux d'hémoglobine.
- **Prélèvement du bilan biologique sous MEOPA => si nécessaire :**
 - NFS, réticulocytes +/- groupe, Rh, RAI.
 - Ionogramme sanguin avec bilan rénal, LDH, bilirubine totale et conjuguée.
 - CRP +/- hémocultures si fièvre > 38 °
- **Pose de VVP dans le même temps, si nécessaire (signes de gravité, douleur sévère)**
- Autres examens en fonction du contexte clinique :
 - Radiographie du thorax si toux, douleur thoracique, dyspnée, anomalie auscultatoire
 - Échographie abdominale, bilan hépatique si douleurs abdominales.
 - ECBU si signes fonctionnels urinaires.
 - Sérologie Parvovirus B19 en cas d'anémie.
 - Scanner ou IRM cérébrale en cas de signes neurologiques.
- **Les examens d'imagerie ostéo-articulaire ne sont pas représentés en première intention.**

MESURES ASSOCIÉES

- **Laxatifs en cas d'utilisation des morphiniques.**
- **Spirométrie incitative** : indiqué en cas de facteur de risque d'hypoventilation alvéolaire (cf. protocole STA).
- **Hyperhydratation** à débiter aux Urgences :
 - **Posologie** : 2,5 L / m² / 24h (max. 3L / 24h), à réduire à 1,5-2 L / m² / 24h en cas de symptomatologie pulmonaire. En cas de transfusions sanguines, soustraire le volume apporté à l'hydratation.
 - **Per os** (sauf vomissements, risque d'apports insuffisants chez l'enfant algique ou signes de gravité) ou IV.
- Surveillance : quantification des apports et surveillance du poids et de la diurèse.
- **Oxygénothérapie** : elle est généralement nécessaire les 24-48 premières heures d'hospitalisation.
 - **Indications** : Signes respiratoires (signe de lutte, polypnée, hypoventilation), syndrome thoracique aigu, SaO₂ <95%, douleur importante difficilement calmée par les antalgiques, quel que soit le chiffre de saturation.
- **Poursuite du traitement** : **Foldine** (doubler la dose), **Oracilline**, **Hydroxyurée** (Siklos, Hydrea), **chélateur du fer**, etc.

ORIENTATION DU PATIENT

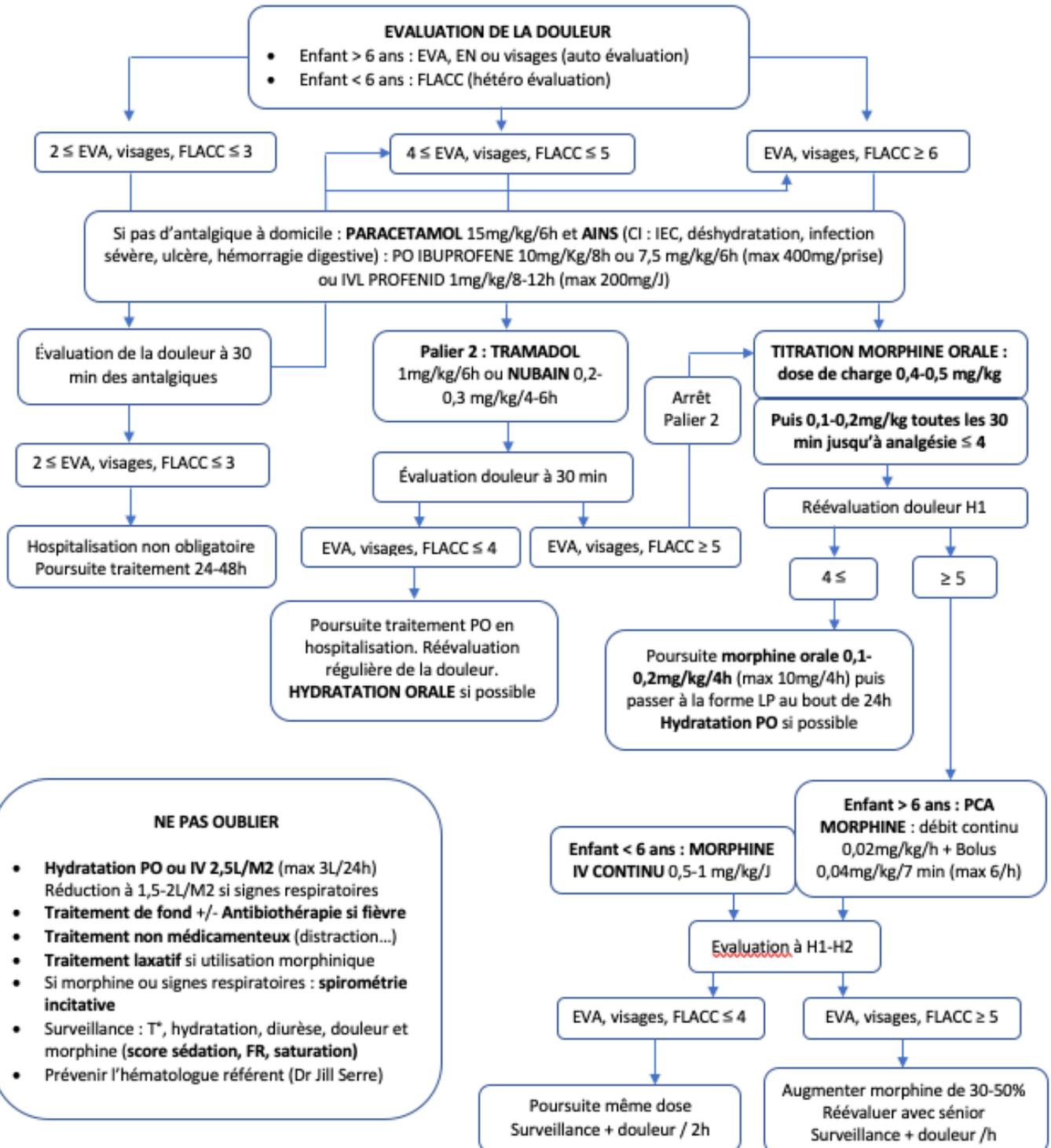
- L'hospitalisation n'est pas systématique.
- Prévenir l'hématologue référent (Dr Jill Serre)

Prise en charge immédiate :

- Installation confortable + constantes + GDS
- Débuter le **MEOPA**
- Réchauffer (ATTENTION jamais de glace)
- **Prise en charge antalgique PO**
- +/- Bilan biologique et VVP (si signes de gravité)
- O2 si sat < 95%, signes respiratoires, risques d'hypoventilation, douleur importante.

Recherche des signes de gravité => pose d'une VVP + bilan biologique adapté (+ allo sénior)

- Signes neurologiques inhabituelles
- Signes respiratoires
- Risque d'hypoventilation (CVO thoracique, vertébrale ou abdominale avec météorisme)
- Priapisme
- Fièvre > 38°
- Pâleur, ictère, splénomégalie (inhabituelle)



Annexe 2 | Considération éthiques et légales

A. Gestion des données et confidentialité

Les données de l'étude seront recueillies sur un fichier *Excel* sécurisé par mot de passe connu du seul responsable de la mise en œuvre de l'étude. Ce fichier sera stocké sur un serveur dédié sécurisé.

L'accès au serveur du CHRU de Tours est sécurisé par mot de passe individuel, constitué d'au moins 8 caractères de 3 types différents parmi majuscules, minuscules, chiffres, autres caractères. Il est défini par chaque utilisateur et doit être changé tous les ans. Les droits d'accès sont gérés avec l'Active Directory. Pour chaque utilisateur, les droits d'accès résultent de la combinaison de plusieurs critères :

- Métier : personnel technique / administratif / soignant
- Grade
- Service

Les personnes incluses se verront attribuer un numéro d'inclusion unique, seul reporté sur le fichier *Excel* qui contiendra les données de l'étude. La correspondance entre le numéro d'inclusion unique et les données identifiantes des personnes incluses sera conservée dans une table de correspondance distincte, stockée à part sur le serveur sécurisé dédié.

Il n'est prévu aucun transfert des données hors de l'Union européenne.

B. Durée de conservation

Les données individuelles à caractère personnel seront conservées pour une durée de deux ans en base active, à laquelle s'ajoutera une durée de deux ans en archivage.

C. Conformités aux principes d'éthique

Le protocole est en conformité avec les principes d'éthique établis par la 18^{ème} Assemblée Médicale Mondiale (Helsinki 1964) et par les amendements établis lors des 29^{ème} (Tokyo 1975), 35^{ème} (Venise 1983), 41^{ème} (Hong Kong 1989), 48^{ème} (Somerset West 1996), 52^{ème} (Edinburg 2000), 53^{ème} (Washington 2002), 55^{ème} (Tokyo), 59^{ème} (Seoul) et révisée lors de la 64^{ème} Assemblée Médicale Mondiale (Fortaleza, Brésil, Octobre 2013).

D. Information et non-opposition

Chaque personne éligible se verra remettre une note d'information relative à l'étude (annexe), mentionnant les droits et informations conformément :

- Au Règlement Européen sur la Protection des Données : Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 (RGPD), relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données

- À la loi « Informatique et Libertés » : Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par la Loi 2018 -493 du 20 Juin 2018 : relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés - conformément à la Directive 95/46 CE relative à la protection des données personnelles.

E. Communication des résultats

Les résultats agrégés seront la propriété du CHRU. Leur accès et leur utilisation seront sous la responsabilité du responsable de mise en œuvre. Le responsable de la mise en œuvre sera responsable de la communication des résultats selon le calendrier prévisionnel suivant :

- Rédaction d'une thèse d'exercice de médecine avec production d'une plaquette de synthèse des résultats en octobre 2022.

LETTRE D'INFORMATION DE LA RECHERCHE

Version n°1 du 30/09/2020

MorphiDrep

Évaluation de la mise en place d'un protocole d'antalgie promouvant l'utilisation de la morphine orale dans les crises vaso occlusives ostéo articulaires sévères du patient drépanocytaire se présentant aux urgences pédiatriques : étude d'évaluation rétrospective sur 12 mois.

Coordonnateur de la recherche :

Laura BLANCHON

*Interne de pédiatrie – CHRU Tours – Hôpital Clocheville
49 Boulevard Béranger, 37044 Tours
Téléphone : 07 71 27 48 31*

Dr Jill SERRE

*Pédiatre – Unité d'onco - hématologie pédiatrique
CHRU Tours – Hôpital Clocheville
49 Boulevard Béranger, 37044 Tours*

Madame, Monsieur,

Votre enfant est invité à participer à une recherche intitulée Morphidrep. Cette étude cherche à évaluer l'efficacité de la mise en place d'un protocole d'antalgie promouvant l'utilisation de la morphine orale, dans les crises vaso occlusives ostéo articulaires sévères du patient drépanocytaire se présentant aux urgences pédiatriques.

En effet un nouveau protocole pour soulager au mieux votre enfant a été mis en place dans vos urgences pédiatriques et nous souhaitons évaluer l'efficacité de cette prise en charge.

Cette recherche ne comporte aucun risque ni contrainte pour vous. Cette étude entre dans le cadre d'une recherche n'impliquant pas la personne humaine, du fait de la réutilisation de données collectées dans le cadre du soin et du suivi clinique.

Le fait de participer à cette recherche ne changera donc pas votre prise en charge. Néanmoins, en l'absence d'opposition, un traitement de vos données de santé pourra être mis en œuvre.

Prenez le temps de lire les informations contenues dans ce document et de poser toutes les questions qui vous sembleront utiles à sa bonne compréhension. Vous pouvez prendre le temps nécessaire pour décider si vous souhaitez vous opposer à ce que les données qui vous concernent soient utilisées dans le cadre de cette recherche.

QUE SE PASSERA-T-IL SI JE PARTICIPE À LA RECHERCHE ?

Si vous ne vous opposez pas à participer à cette recherche, les données vous concernant seront recueillies et traitées afin de répondre à l'objectif suivant : La mise en place d'un protocole d'antalgie promouvant l'utilisation de la morphine orale, augmentera t'elle le taux de

prescription de morphine dans les crises vaso occlusives ostéo articulaires sévères du patient drépanocytaire se présentant aux urgences pédiatriques ?

Vos données seront conservées jusqu'à trois ans après la dernière publication des résultats de la recherche. Pour obtenir les publications ou les résultats globaux de la recherche, vous pouvez contacter le coordonnateur de cette recherche

EST-CE QUE JE PEUX RENONCER A MA PARTICIPATION ?

Votre participation est entièrement volontaire. Vous êtes donc libre de changer d'avis à tout moment et de vous opposer, sans avoir à vous justifier, au traitement de vos données dans le cadre de cette recherche. Votre décision n'aura aucune conséquence sur votre prise en charge.

Dans ce cas, vous devrez avertir le coordonnateur de cette recherche.

EST-CE QUE MA PARTICIPATION RESTERA CONFIDENTIELLE ?

Un fichier informatique comportant vos données va être constitué. **Toutes ces informations seront traitées et analysées de manière confidentielle.** Vos noms et prénoms ne figureront pas dans ce fichier. Seuls les professionnels de santé, personnellement en charge du suivi, auront connaissance de ces données.

Conformément aux dispositions du Règlement (UE) 2016/679 (Loi RGPD), vous disposez à tout moment d'un droit d'accès, de rectification des données. En application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique, vous pouvez accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales. Vous disposez également d'un droit de limitation ou d'opposition au traitement des données. En revanche, s'agissant d'un traitement de données nécessaire à des fins de recherche scientifique (article 17.3.d du Règlement (EU) 2016/679), le droit à l'effacement des données ne pourra pas s'appliquer.

Ces droits peuvent s'exercer auprès du coordonnateur de cette recherche.

En cas de difficulté pour l'exercice de vos droits, vous avez la possibilité de saisir le délégué à la protection des données de l'établissement (dpo@chu-tours.fr) ou la Commission nationale Informatique et Libertés (CNIL), autorité de protection des données personnelles (<https://www.cnil.fr>).

QUI A APPROUVÉ LA RECHERCHE ?

En application de la loi Informatique et Libertés, le traitement de vos données est effectué dans le cadre de la méthodologie de référence « MR-004 », dédiée notamment aux études en santé, à laquelle le CHU de Tours a signé un engagement de conformité.

QUI POURRAI-JE CONTACTER SI J'AI DES QUESTIONS ?

Le coordonnateur de cette recherche est à votre disposition pour vous fournir toutes informations complémentaires.

FORMULAIRE D'OPPOSITION
A L'UTILISATION DES DONNEES DE SANTE POUR LA RECHERCHE
Version n°1 du 30/09/2020

MorphiDrep

Évaluation de la mise en place protocole d'antalgie promouvant l'utilisation de la morphine orale, dans les crises vaso occlusives ostéo articulaires sévères du patient drépanocytaire se présentant aux urgences pédiatriques : étude d'intervention rétrospective sur 12 mois.

Coordonnateur de la recherche :

Laura BLANCHON

Interne de pédiatrie – CHRU Tours – Hôpital Clocheville

49 Boulevard Béranger, 37044 Tours

Téléphone : 07 71 27 48 31

Dr Jill SERRE

Pédiatre – Unité d'onco - hématologie pédiatrique

CHRU Tours – Hôpital Clocheville

49 Boulevard Béranger, 37044 Tours

A compléter par la personne qui se prête à la recherche uniquement en cas d'opposition

Coordonnées de la personne se prêtant à la recherche :

Nom :

Prénom :

Je m'oppose à l'utilisation de mes données de santé dans le cadre de cette recherche.

Le cas échéant, je m'oppose à l'utilisation de toutes les données recueillies antérieurement.

Vous pouvez à tout moment revenir sur votre décision, il vous suffit de prévenir le coordonnateur de cette recherche.

Date : ___ / ___ / _____

Signature :

Après avoir complété ce document, merci de le remettre au coordonnateur de la recherche ou par mail, au DPO.

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'S. Jume' or similar, written over a horizontal line.

Vu, le Doyen

De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

BLANCHON LAURA

48 pages – 2 tableaux – 4 figures – 3 annexes

Résumé :

Contexte : La crise vaso-occlusive (CVO) est le motif le plus fréquent de consultation aux urgences puis d'hospitalisation chez les patients drépanocytaires.

Objectifs : Cette étude vise à évaluer si la mise en place d'un protocole favorisant l'utilisation de la *Morphine* orale – comme intervention primaire – permet d'améliorer la prise en charge des patients drépanocytaires.

Méthodes : Nous avons effectué un examen rétrospectif des dossiers des patients drépanocytaires qui se sont présentés aux urgences pédiatriques du CHRU de Tours pour une CVO sévère, sans signe de gravité, dans les deux ans précédant et dans l'année suivant la mise en œuvre dudit protocole.

Notre critère de jugement principal fut l'augmentation du taux de prescription de *Morphine* orale.

Résultats : La mise en place du protocole a conduit à une augmentation significative (+78%) du taux de prescription de *Morphine* orale (intervalle de confiance à 95% [48 ; 100] ($p < 0.001$)). Toutefois, malgré une diminution globale (mais non significative), du délai de prescription du premier antalgique, d'une heure, nous n'avons pu noter une amélioration significative du score de douleur.

Conclusion Par conséquent et compte tenu de l'augmentation significative du taux de prescription de *Morphine* orale, force est d'admettre que notre étude valide l'utilisation de notre protocole qui promeut l'utilisation de la morphine orale dans le traitement des CVO sévères.

Mots clés : Drépanocytose, Urgences pédiatriques, Protocole, Morphine orale

Jury :

Président du Jury : Professeur Emmanuel GYAN

Directeur de thèse : Docteur Jill SERRE
Membres du Jury : Professeur Yves GRUEL
Docteur Véronique LESAGE

Date de soutenance : 18 octobre 2022