

UNIVERSITE DE NANTES

Faculté de Médecine

ANNEE : 2007

N°13

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE GENERALE

Par

Mr **Nicolas CAMUS**

Né le 17 octobre 1979 à Paris XVI

Présentée et soutenue publiquement le

24 Avril 2007

MELANGE EQUIMOLECULAIRE OXYGENE – PROTOXYDE
D'AZOTE EN ASSOCIATION AVEC DU NEFOPAM
DANS LA PRISE EN CHARGE INITIALE DE LA DOULEUR
LIEE A UNE CRISE VASO-OCCLUSIVE OSTEO-
ARTICULAIRE AUX URGENCES :
UNE ETUDE DE FAISABILITE.

Président de Jury : Professeur Philippe Le Conte

Directeur de Thèse : Docteur Aline Santin

TABLE DES MATIÈRES

I. Introduction.....	3
II. Rappels sur la physiologie du globule rouge et de l'hémoglobine	4
2.1. Structure du globule rouge:	4
2.2. L'hémoglobine : du gène à la protéine :	4
2.3. L'hémoglobine : fonctions :	5
2.4. L'hémoglobine : les variations physiologiques :	5
III. La drépanocytose	7
3.1. Définition :	8
3.2. Physiopathologie :	9
3.3. Epidémiologie :	13
3.4. Le dépistage :	14
3.5. Dimensions sociales de la maladie :	17
3.6. Prise en charge et options thérapeutiques :	19
3.7. Les complications :	22
3.7.1. Complications aiguës :	22
3.7.2. Complications chroniques :	27
3.8. Le traitement de la crise vaso-occlusive :	30
IV. Antalgie et Urgences	32
4.1. Introduction :	32
4.2. Douleur et drépanocytose :	33
4.3. Evaluation de la douleur dans un service d'urgence :	33
4.4. Mode d'action des antalgiques :	35
V. Protocole d'antalgie initiale d'une crise vaso-occlusive aux urgences : une étude de faisabilité	40
5.1. Contexte :	41
5.2. Matériels et Méthodes :	41
5.3. Résultats :	45
5.4. Discussion :	54
A. Remarques sur la prise en charge individuelle des patients	54
B. Remarques sur la faisabilité du protocole.....	56
C. Remarques sur les améliorations à apporter.....	56
VI. Conclusion	58
VII. Annexes.....	59
VII-1. Diagrammes de prise en charge de la C.V.O chez l'enfant	60
VII-2. Nefopam.....	62
VII-3. Paracétamol	64
VII-4. Morphine	66
VII-5. MEOPA :	69
VII-6. Prise en charge actuelle de la crise vaso-occlusive drépanocytaire aux urgences ..	73
VII-7. Recueil de données du patient n°1	73
VII-8. Recueil de données du patient n°2	77
VII-9. Recueil de données du patient n°3	80
VII-10. Recueil de données du patient n°4	83
VII-11. Recueil de données du patient n°5	86
VII-12. Protocole de titration de la morphine aux urgences de l'hôpital H. Mondor.....	89
VIII. Bibliographie	92
RÉSUMÉ	101

I. Introduction

La drépanocytose est une maladie génétique très répandue à travers le monde. Cette hémoglobinopathie provoque principalement des crises douloureuses très invalidantes. Les mouvements migratoires ont fait émerger cette pathologie en France et notamment en Ile de France (plus de mille patients homozygotes sont recensés).

L'hôpital Henri Mondor de Créteil (94) est ainsi devenu l'un des centres de référence européen de prise en charge de la drépanocytose. Au sein du laboratoire de l'hémoglobine, une équipe médicale spécialisée dans la prise en charge de cette maladie participe au dépistage néonatal sur l'île de France et au suivi des adultes porteurs de l'anomalie génétique. De fait, les patients porteurs de cette maladie présentant un épisode aigu sont amenés à consulter aux urgences. Ainsi, en 2006, 758 crises drépanocytaires ont été prises en charge aux urgences, soit une moyenne de 2,07 par jour. La drépanocytose est donc, pour les urgentistes de cet hôpital, une préoccupation quotidienne.

Dans un souci d'amélioration de nos pratiques, nous avons voulu évaluer l'intérêt d'une nouvelle prise en charge antalgique en vue de déposer un projet hospitalier de recherche clinique. Le but est d'améliorer l'efficacité antalgique mais aussi le confort immédiat du patient. Nous présentons ici les résultats d'une étude de faisabilité.

II. RAPPELS SUR LA PHYSIOLOGIE DU GLOBULE ROUGE ET DE L'HEMOGLOBINE

2.1. STRUCTURE DU GLOBULE ROUGE:

L'érythrocyte est une cellule anucléée en forme de disque biconcave⁽¹⁾, d'un diamètre d'environ 7,5µm ayant une durée de vie de 120 jours. Il devient orangé après coloration de May-Grunwald-Giemsa.

Sa membrane est composée d'une double couche de phospholipides, stabilisée par du cholestérol.

Le cytoplasme contient de l'eau, de l'hémoglobine (300 millions de molécules), des ions (surtout K⁺), des enzymes et du glucose.

Grâce à cette structure, le globule rouge est très déformable. Il peut ainsi, afin d'oxygéner tous les tissus, passer dans des capillaires très fins de 3µm de diamètre (en particulier au niveau de la rate). Sa plasticité et donc sa capacité à se déformer sont dépendantes de la rigidité membranaire, de la viscosité sanguine. Dans certaines circonstances, il peut exister une gêne circulatoire qui favorise la destruction prématurée des hématies. Cette difficulté peut être due, entre autre, à l'adhésion du globule rouge à l'endothélium, à une diminution de la plasticité érythrocytaire. Ces modifications peuvent être responsables d'une hémolyse permanente et donc d'une réticulocytose secondaire.

2.2. L'HEMOGLOBINE : DU GENE A LA PROTEINE :

L'hémoglobine est une molécule de 64500 Dalton comprenant 4 chaînes de globine et 4 molécules d'hème.

Les loci génétiques de la globine sont répartis en 2 familles (α et β).

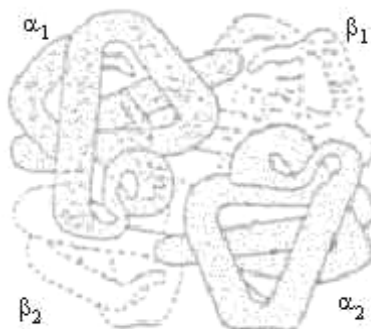
Les gènes α sont au nombre de 2 (α1 et α2) et sont situés sur le chromosome 16.

Les gènes β sont au nombre de 5 (ε, Gγ et Aγ, δ et β) et sont situés sur le chromosome 11.

La globine est un ensemble de 4 chaînes polypeptidiques comprenant chacune 4 chaînes semblables deux à deux (α et β). Chaque chaîne est un polypeptide constitué de 146 acides aminés pour la chaîne β et de 141 pour la chaîne α. L'association d'une chaîne α et d'une chaîne β forme une structure secondaire en hélice. Des liaisons de nature diverse entre acides aminés mis en contact par les courbures de la molécule stabilisent l'hémoglobine et lui confèrent sa structure tertiaire.

La réunion de 2 chaînes α et de 2 chaînes β forme une molécule symétrique de structure quaternaire.

L'hème est une porphyrine contenant un atome de fer au centre. Cette molécule est plane. Elle se loge dans la « poche de l'hème » se trouvant dans la structure tertiaire de la globine.

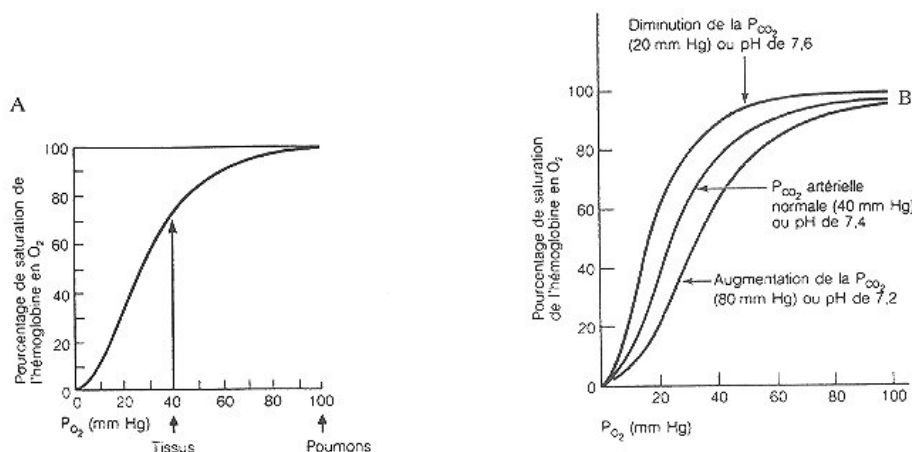


- **4 sous unités** chacune formée de:
 - 1 chaîne protéique (globine)
 - 1 molécule d'hème

spect tridimensionnel de l'hémoglobine

2.3. L'HEMOGLOBINE : FONCTIONS :

Le rôle principal de l'hémoglobine est le transport d'oxygène des poumons aux tissus. Chaque molécule d'hémoglobine peut fixer 4 molécules d'oxygène (O_2) et forme ainsi de l'oxyhémoglobine. La capacité de saturation en oxygène de l'hémoglobine se fait selon une courbe sigmoïde (cf. courbe ci-dessous). La propriété de fixation et de libération de l'oxygène selon ce type de courbe est directement liée aux deux types de chaînes α et β . L'autre fonction de l'hémoglobine est le transport du dioxyde de carbone (CO_2) des tissus vers les poumons.



Courbe de saturation de l'hémoglobine

Source : DARNELL, *Biologie moléculaire de la cellule*.

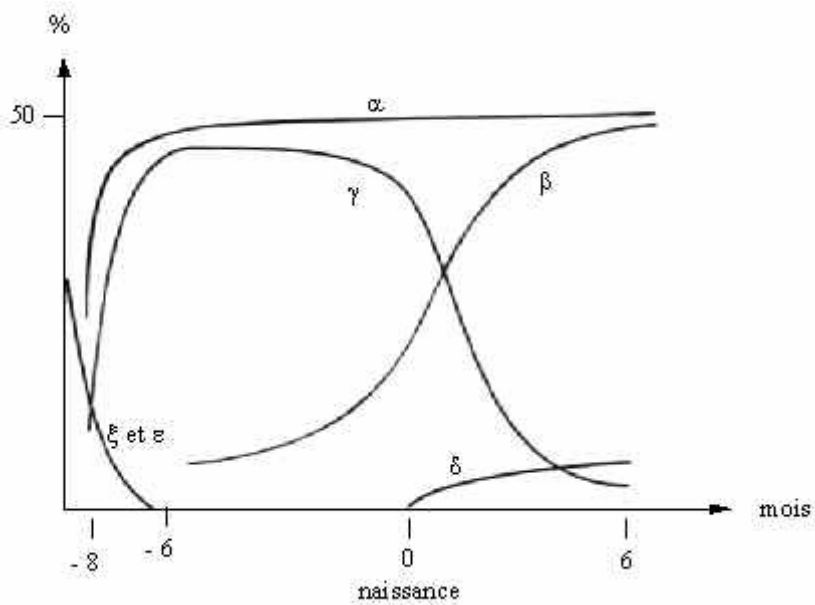
2.4. L'HEMOGLOBINE : LES VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES :

La structure de l'hémoglobine varie naturellement en fonction des âges de la vie. Chez l'embryon, il existe une hémoglobine associant chaînes embryonnaires (ζ , ϵ), fœtale (γ) et adulte (α) dans des proportions différentes selon l'âge. Chez le fœtus, l'hémoglobine fœtale (F) est composée de 2 chaînes (α) et de 2 chaînes (γ), elle est donc $\alpha_2\gamma_2$ et a une forte affinité pour l'oxygène. Après la naissance, l'expression de l'hémoglobine fœtale va être réprimée au profit de l'hémoglobine A ($\alpha_2\beta_2$) (et de l'hémoglobine A2 ($\alpha_2\delta_2$) apparaissant en fin de gestation). Vers l'âge de 6 mois, le profil de l'hémoglobine est très proche de celui retrouvé chez l'adulte.

Hémoglobine A ($\alpha_2\beta_2$)	97 à 99%
Hémoglobine A2 ($\alpha_2\delta_2$)	1 à 3.5%
Hémoglobine F ($\alpha_2\gamma_2$)	traces

Répartition de l'hémoglobine chez un adulte sain.

Source : Lévy J.P, Varet B, Clauvel J.P et al. Anatomie et physiologie du globule rouge. In *Hématologie et transfusion*. Abrégés ed. Masson. Paris 2001 ; 21-52



Evolution de la synthèse des chaînes d'hémoglobine en fonction de l'âge

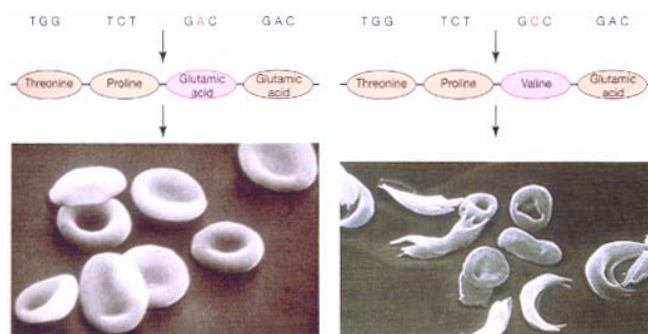
Source : Lévy J.P, Varet B, Clauvel J.P et al. Anatomie et physiologie du globule rouge. In Hématologie et transfusion. Abrégés ed. Masson. Paris 2001 ; 21-52

III. LA DREPANOCYTOSE

3.1. DEFINITION :

La drépanocytose est une maladie génétique de transmission autosomique récessive monogénique monomutationnelle. Le risque de transmission est donc augmenté par la co-sanguinité.

Sa première description date de 1910⁽²⁾. Il s'agit d'une mutation du codon 6 (GAG → GTG) du gène β entraînant un changement d'acide aminé (GLU-VAL). Ce changement provoque la formation d'une hémoglobine anormale appelée « hémoglobine S » ayant des propriétés de polymérisation particulières dans certaines conditions. La dénomination « S » vient du terme anglais *sickle* signifiant faucille, qui rend compte de la déformation caractéristique du globule rouge dans certaines conditions physiopathologiques : c'est la falciformation.

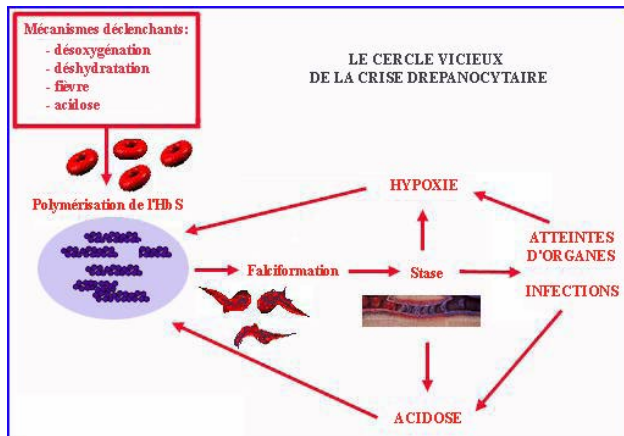


Étation génétique et modification morphologique lors de la drépanocytose

3.2. PHYSIOPATHOLOGIE :

La physiopathologie de la drépanocytose est très complexe et fait intervenir de multiples facteurs : génétiques, tissulaires, vasculaires qui seront développés dans ce chapitre.

Même si la mutation génétique GLU-VAL est le facteur prédominant dans la modification de l'hémoglobine, d'autres anomalies peuvent exister de façon concomitante et modifier le tableau clinique en favorisant plus ou moins la survenue de crise de falciformation responsable de la vaso-occlusion.



Crise Aigue Drépanocytaire : Physiopathologie

Source : Wajcman H. Hémoglobines et hémoglobinopathies. Jan 2004. Inserm U468.

1. Facteurs favorisant de la falciformation :

La falciformation⁽³⁾ est la résultante de plusieurs facteurs favorisant.

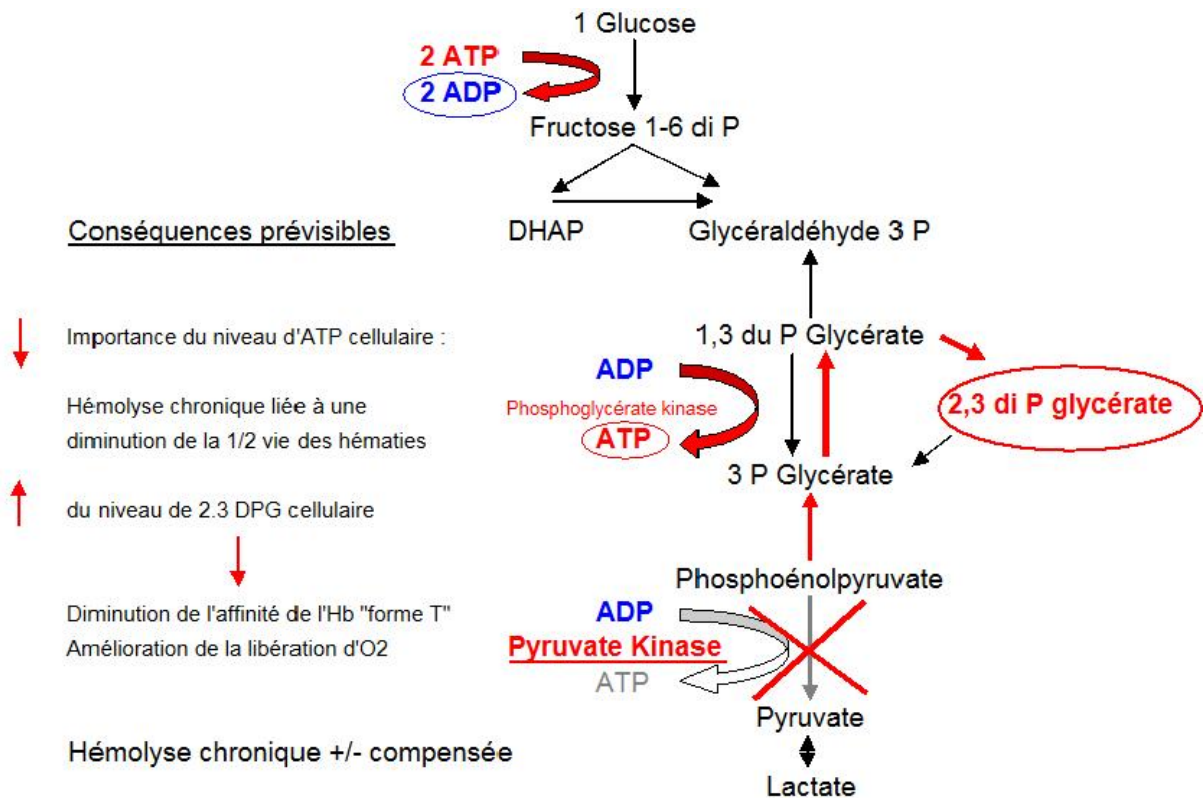
Rôle du di-phosphoglycérate (2-3 DPG) :

Il s'agit d'une petite molécule phosphorée qui interagit avec la cavité centrale de l'hémoglobine pour moduler l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène.

Le di-phosphoglycérate intervient dans le métabolisme énergétique du globule rouge en faisant partie de la glycolyse anaérobie.

Un déficit en pyruvate kinase (d'origine génétique par transmission récessive), qui est l'enzyme clef de la glycolyse anaérobie, provoque une accumulation de 2-3 DPG dans le globule rouge. Cette accumulation favorise la polymérisation de l'hémoglobine S sous sa forme désoxygénée. Il est donc important, dans le cadre de la prise en charge globale des patients hétérozygotes « AS » symptomatiques de doser l'activité de la pyruvate kinase (PK).

Un déficit dans cette enzyme explique le fait que des patients hétérozygotes et donc généralement asymptomatiques puissent présenter des crises vaso-occlusives.

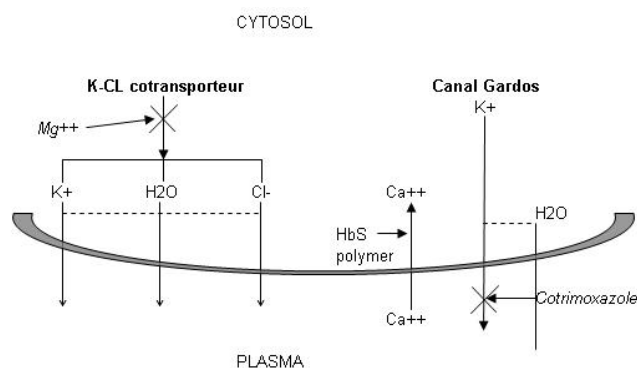


Déficit en Pyruvate Kinase : conséquences métaboliques

Source : Pissard S. Inter-relations métabolique. Inserm. Janv 2004.

La déshydratation du globule rouge :

La déshydratation du globule rouge est due à une fuite de potassium au niveau de canaux ioniques de la membrane (co-transporteur K-Cl et le canal Gardos qui est un canal K⁺ activé par le Ca²⁺).



Principaux mécanismes responsables du transfert du K⁺

Et de la déshydratation du drépanocyte

Source : Khan A, Ellory JC. Elevated temperature enhance KCl activity in sickle cells. Bioelectrochemistry 2000 dec ; 52(2) : 127-131)

Lors des crises vaso-occlusives, l'action bénéfique du magnésium (Mg^{2+}) est due à son action sur le co-transporteur K-Cl et celle du cotrimoxazole à son action inhibitrice sur le canal Gardos. Des recherches sur les modes d'actions de ces transporteurs pourraient ouvrir la voie à de nouvelles approches en thérapie moléculaire.

L'interaction du globule rouge avec l'endothélium :

Des phénomènes d'adhérence entre le globule rouge⁽⁵⁾ et l'endothélium⁽⁶⁾ sont de plus en plus décrits et explorés pour expliquer (au moins partiellement) la formation de vaso-occlusion.

Une notion intéressante est celle de *delay time* ou temps de latence de polymérisation du globule rouge. Dans les conditions physiologiques, il serait supérieur au temps de passage du globule rouge dans la microcirculation. La crise interviendrait alors en cas de ralentissement circulatoire au niveau des capillaires.

Le phénomène d'adhérence est essentiellement le fait de cellules jeunes.

Du fait de l'érythropoïèse stimulée en permanence (par l'anémie hémolytique chronique), il y a beaucoup de réticulocytes circulants. Ces derniers expriment fortement sur leur membrane la glycoprotéine CD36 et la protéine VLA-4. Ces dernières sont responsables de phénomènes d'adhésion au niveau des veinules post-capillaires avec respectivement CD36-Thrombospondine et VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*).

Au niveau des gros vaisseaux, il semble que ce soit le facteur von Willebrand (vWF) et la protéine B-CAM/LU du globule rouge qui jouent un rôle important dans l'adhésion vasculaire. D'autres facteurs extérieurs peuvent influencer la falciformation. Ils sont résumés dans le tableau suivant :

Facteurs physiopathologiques influençant les complications vaso-occlusives		
Mécanismes	Facteurs aggravants	Facteurs atténuants
Concentration cellulaire en HbS	Déshydratation Acidose métabolique Carence cellulaire en Mg	Hypochromie (α -thalassémie, carence en fer) % d'Hb fœtale Apport en Mg^{2+}
Hypoxémies	Troubles ventilatoires en éveil ou sommeil Altitude Exercice physique intensif Pathologie thoracique aiguë	Antalgie efficace O_2 à domicile Exercices respiratoires Désobstruction des voies aériennes
Acidose métabolique	Apport excessif Tubulopathie rénale Exercice physique hypoxémiant	Supplémentation en bicarbonate Entraînement physique adapté

Source : Galactéros F. Physiopathologie de la drépanocytose, de la théorie aux aspects pratiques. Rev Prat 2004 ;54 : 1534-42

2. Facteurs protecteurs de la falciformation :

L'hémoglobine Fœtale :

In vitro, l'hémoglobine fœtale^(4,7) semble avoir un rôle protecteur en empêchant la polymérisation de l'Hémoglobine S si son taux atteint 20% dans le globule rouge.

L'oxyde nitrique (NO) :

Le NO est un agent vasodilatateur⁽⁸⁾ sécrété par l'endothélium vasculaire. Il est synthétisé par conversion de L-Arginine en L-citrulline par la NO-synthétase dans de nombreux tissus (dont l'endothélium). Il a été montré qu'au cours des crises vaso-occlusives les « marqueurs de la fonction NO » sont diminués⁽⁹⁾.

L'étude de Debr⁽⁸⁾ en 2003 montre que l'inhalation de NO en période de crise douloureuse permet une diminution significative de la douleur, ainsi qu'une baisse de la consommation de morphiniques. Le NO représente actuellement un axe de recherche intéressant pour la prise en charge efficace de la crise drépanocytaire.

3.3. EPIDEMIOLOGIE :

La prévalence de l'hémoglobine S est prédominante chez les populations d'Afrique subsaharienne (pouvant atteindre 30 à 40% de la population) et dans le bassin méditerranéen (Moyen-Orient).

Du fait des flux migratoires importants, les zones de prévalences se sont diversifiées au cours des décennies. C'est ainsi que nous retrouvons aujourd'hui des patients drépanocytaires au Brésil, aux Etats-Unis, aux Antilles, autour du bassin méditerranéen, au Moyen Orient et en Europe.

L'amélioration de la prise en charge a permis d'augmenter considérablement l'espérance de vie des patients homozygotes (SS) de 14 ans à presque 50 ans⁽¹⁰⁾ actuellement chez des patients suivis. Le pronostic de patients non suivis est mauvais du fait des nombreuses crises répétées, des séquelles liées à l'anémie hémolytique chronique dont la splénectomie fonctionnelle, et de certaines complications pouvant être fatales. Ainsi au Bénin, selon une étude menée en 1991, la survie à 20 ans n'est que de 43%⁽¹¹⁾.

Selon les projections de l'Organisation Mondiale de la Santé⁽¹²⁾ (OMS), le nombre de patients porteurs d'anomalies de l'hémoglobine S devrait se stabiliser et concerner 8% de la population mondiale dans les prochaines décennies. Pour mémoire en 1994, 2,3% de la population mondiale était porteuse d'une mutation drépanocytaire.

Afin de « donner une photographie » de la population drépanocytaire dans le monde, voici quelques chiffres :

En Afrique intertropicale, 1 à 2% des nouveaux nés sont homozygotes SS. Au Togo, 16 % de la population est hétérozygote. Au Gabon, c'est le quart de la population qui est porteuse du trait S, et 3% de la population qui est homozygote.

Aux Etats-Unis, 2 millions d'américains sont hétérozygotes, et le trait drépanocytaire est présent chez 8% de la population afro-américaine⁽¹³⁾.

Au Royaume Uni, une étude⁽¹⁴⁾ de 1999 évalue à 3000 le nombre de porteurs du trait drépanocytaire et à 150 le nombre de naissances par an d'enfants porteurs du syndrome drépanocytaire majeur.

Dans les départements et territoires d'outre-mer français, suite à une campagne de dépistage menée entre 1984 et 1991, la prévalence à ce moment là était de 8% de personnes au sein de la population générale porteuses du trait S et de 2,5 % du trait C.

En France métropolitaine :

Le premier cas⁽¹⁵⁾ décrit date de 1940.

La drépanocytose est la maladie génétique la plus fréquente d'Ile de France, et ce, du fait des mouvements de population. La prévalence dans la population varie ainsi de 1/550 à Saint Denis à 1/16.000 à Lille (en moyenne 1/3159).

D'après l'Association Française de Dépistage et de Prévention des Hémoglobinopathies de l'Enfant (AFDPHE)⁽¹⁶⁾, environ 250 naissances / an et 15 000 malades sont suivis dont les 2/3 sont présents en Ile de France. Au total, on dénombre entre 6000 et 7000 patients porteurs d'un syndrome drépanocytaire majeur (SS ; SC ou Sβ-thalassémique) en 2002.

Régions	Nombre de syndromes drépanocytaires
Ile de France	1132
Outre-mer	996
Rhône Alpes	69
Région PACA + Corse	48
Nord Pas-de-Calais	42
Normandie	36
Loire + Poitou Charente	21

Alsace	20
Centre Val de Loire	12
Aquitaine	12
Lorraine	12
Picardie	11
Champagne – Ardennes	11
Languedoc Roussillon	10
Midi Pyrénées	7
Bretagne	3
Franche Comté	2
Bourgogne	2
Limousin	2
Auvergne	1

Répartition des syndromes drépanocytaires majeurs dépistés en période néonatale en France

 ce : Galacteros F. Anémie Hémolytique congénitales. MEDEC. 2005.

3.4. LE DEPISTAGE :

La question princeps est de savoir qui dépister⁽¹⁷⁾.

Actuellement, il semblerait que de plus en plus d'organisations (Organisation Mondiale de la Santé, British society for haemathology, American Academy of Family Physicians (AAFP), Canadian Task Force) recommandent un dépistage ciblé sur les populations les plus à risque⁽¹⁸⁾ (patients originaire d'Afrique, des Caraïbes, du pourtour méditerranéen, du Moyen Orient et du Sud Est de l'Asie).

En France, le dépistage est systématique, depuis 1985, chez tous les enfants naissant dans un département d'Outre- Mer où la maladie est fréquente : *Guadeloupe, Martinique, Guyane mais aussi l'île de la Réunion et Mayotte.*

En revanche, il n'est réalisé que chez une partie des nouveau-nés de métropole : *ceux qui sont considérés à risque d'être atteints de drépanocytose en raison de l'origine de leurs parents.*

Depuis 1995, ce dépistage⁽¹⁹⁾ est réalisé sous la responsabilité de l'AFDPHE (Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant). Il est financé par la CNAM (Caisse Nationale d'Assurance Maladie). Il a lieu conjointement avec le dépistage de la phénylcétonurie, de l'hypothyroïdie et de l'hyperplasie des surrénales.

Il existe 4 laboratoires en France (Paris, Créteil, Lille, Marseille).

Critères de dépistage :

Si les deux parents ou leurs familles sont originaires d'un pays où la fréquence de la drépanocytose est importante.

Si l'un des parents est originaire d'un des pays précédents et l'autre d'un pays d'Asie.

Si la mère est à risque mais le père n'est pas connu : "celui-ci est peut-être à risque".

Si l'un des parents a connaissance de l'existence d'une anomalie de l'hémoglobine chez lui ou dans sa famille.

Origines géographiques considérés comme à risque de drépanocytose :

Algérie	Turquie	Tunisie	Maroc
Liban	Syrie	Arabie Saoudite	Grèce
Italie du sud	Sicile	Amérique du sud	Amérique du nord
Madagascar	Yemen	Ile Maurice	Cap vert
Oman	Comores	Réunion	Guyane
Antilles	Viet Nam	Laos	Cambodge
Indes	Afrique		

Source : Girot R, Begui P, Galacteros F. Dépistage Néonatal. La drépanocytose. Montrouge : John Libbey 2003.

Le dépistage est réalisé, à partir du prélèvement de sang fait à J3, par une électrophorèse de l'hémoglobine (iso-électrofocalisation sur un support de gel d'agarose) permettant de séparer les différentes hémoglobines. La présence d'une bande d'hémoglobine S et l'absence de bande d'hémoglobine A donnent une présomption de drépanocytose S/S. Une deuxième technique est indispensable en cas de doute ou pour confirmer le diagnostic. Suivant les laboratoires, la technique utilisée peut varier. Il s'agit soit de l'électrophorèse sur AGAR à pH acide, soit de la chromatographie liquide haute pression par échange de cations (CLHP).

En cas de positivité des tests, une fiche d'identification de l'enfant est envoyée au médecin référent, conformément au protocole en vigueur pour tous les dépistages organisés par l'AFDPHE. Lors de la première consultation avec la famille, le résultat devra être confirmé par une analyse de l'hémoglobine sur un prélèvement veineux de l'enfant et des deux parents.

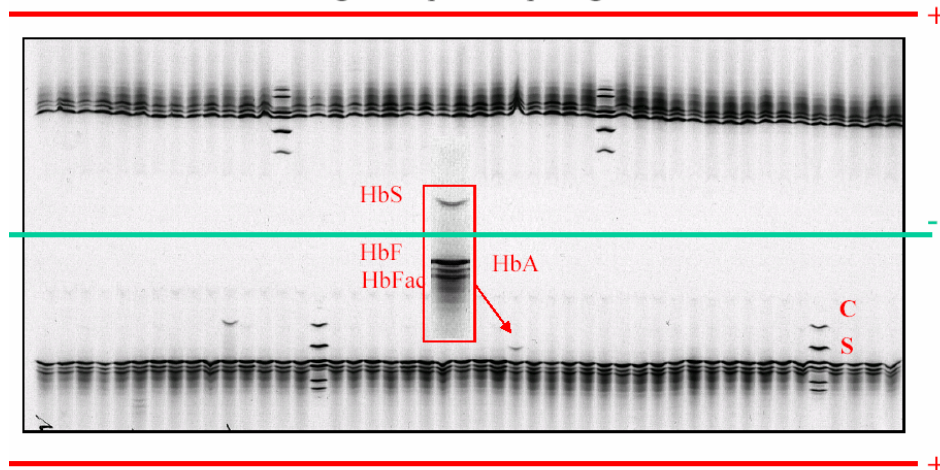
Commence ensuite une longue prise en charge, à la fois des enfants mais aussi de toute leur famille. L'annonce d'une transmission génétique est souvent difficile à accepter pour les parents et il faudra leur expliquer à de nombreuses reprises et leur apprendre à reconnaître les signes cliniques nécessitant une consultation en urgence.

Les tests :

L'électrophorèse à pH alcalin et la focalisation isoélectrique :

C'est la technique de première intention. Elle repose sur la différence de vitesse de migration de l'hémoglobine A (HbA) et de l'hémoglobine S (HbS) (qui possède 2 charges positives supplémentaires). A pH alcalin l'HbS migre plus lentement vers l'anode que l'HbA.

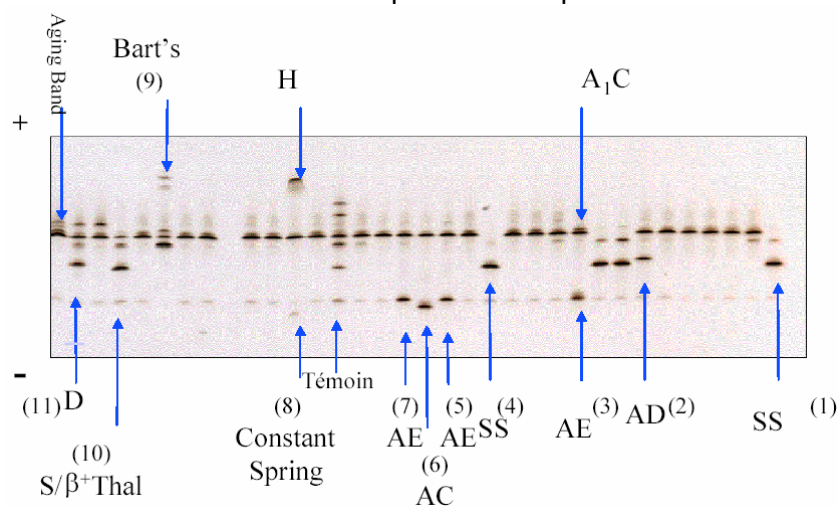
Gel d'agarose pour dépistage néonatal



Source : Galacteros F. Anémie Hémolytique congénitales. MEDEC. 2005.

L'électrophorèse sur gel d'agar :

Cette migration sur molécules acides (agaropectine) permet de séparer les molécules qui ont des structures différentes ce qui est le cas pour l'HbS et l'HbA.



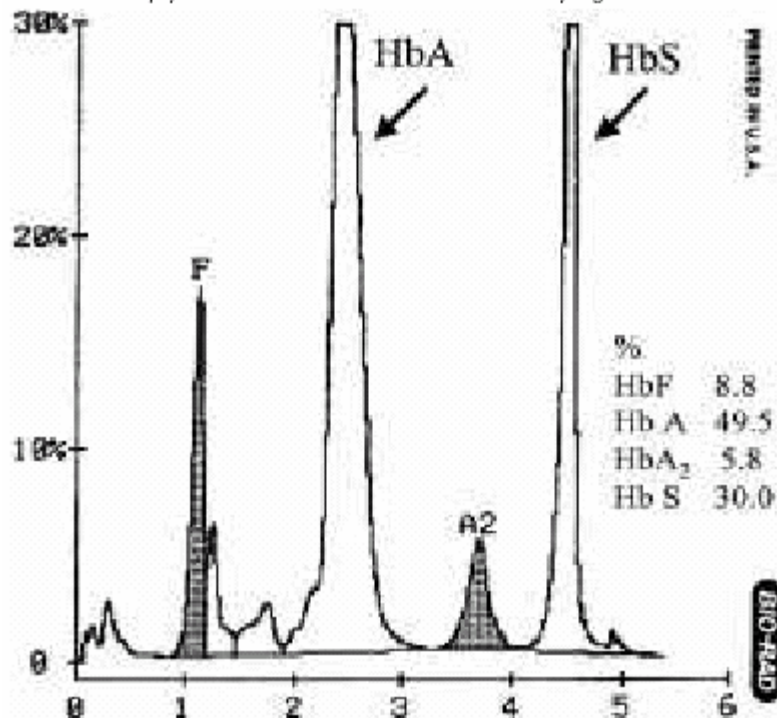
Source : Galacteros F. Anémie Hémolytique congénitales. MEDEC. 2005.

La CLHP (Chromatographie Liquide à Haute Pression) :

Les diverses fractions hémoglobiniques sont identifiées par leurs temps d'élution. Il existe avec l'HbS des faux positifs car d'autres hémoglobines ont les mêmes propriétés d'élution.

Profil d'élution en CLHP d'échange d'ions obtenu sur un appareil Variant (Bio-Rad) avec le programme "β-thalassemia short".

Elution pattern obtained by ion-exchange HPLC using the Variant (Bio-Rad) equipment with the "beta-thalassemia short" program.



Source : Wajcman H. Galacteros F. Drépanocytose : laboratoire et étude de l'hémoglobine. Société de pathologie exotique. 2000.

Recherche ADN recombinant :

Cette méthode est très sûre (taux d'erreur inférieur à 1%). C'est la méthode de choix lors du diagnostic prénatal soit par amniocentèse, soit par ponction de villosité⁽²⁰⁾.

Le dépistage néonatal permet donc d'identifier les patients homozygotes S/S mais aussi ceux porteurs d'un syndrome drépanocytaire majeur : hétérozygote composite SC et Sβ+ thalassémique. Pour ces derniers, la prise en charge sera identique aux homozygotes. Le premier du dépistage permet d'identifier aussi les hétérozygotes, c'est-à-dire les patients porteurs du « trait » drépanocytaire et ce, même si ce n'est pas son but initial.

3.5. DIMENSIONS SOCIALES DE LA MALADIE :

La prise en charge de patients ayant une maladie chronique répond à une prise en charge globale⁽²¹⁾ et pluridisciplinaire dont l'approche psychologique fait partie intégrante.

La drépanocytose affecte la vie familiale et bouleverse la vie sociale du patient dès son enfance du fait de souffrances physiques dont la survenue est imprévisible mais aussi de souffrances psychologiques. Comme le décrivent Madame Faure (psychologue, prise en charge des migrants à l'Hôpital Tenon) et Madame Romero (psychologue à Créteil), c'est la douleur qui est mise en avant par les patients pour décrire la maladie.

En fonction de l'âge du patient, les manifestations cliniques⁽²²⁾ sont quelque peu différentes, mais la douleur prédomine, ainsi que l'asthénie, dans leur discours. Ces deux éléments génèrent chez les patients une grande lassitude voire des épisodes dépressifs.

En terme de morbi-mortalité, la période à haut risque se situe entre 0 et 7 ans (séquestration splénique, syndrome pied-main, infections à pneumocoque). Les crises douloureuses sont plus fréquentes entre 5 et 20 ans, mais se poursuivent tout au long de la vie.

En fonction du niveau socio-économique et de l'origine culturelle, la maladie est plus ou moins bien acceptée et comprise. Il semble en résulter des différences dans l'espérance de vie et dans la qualité de vie des patients.

Ces notions sont essentielles pour accompagner le patient au mieux tout au long de sa maladie, et doivent être connues des soignants amenés à les prendre en charge notamment aux urgences.

3.6. PRISE EN CHARGE ET OPTIONS THERAPEUTIQUES :

La durée de vie des patients homozygotes est passée de 14 ans à 50 ans en une génération⁽²³⁾ grâce au dépistage précoce, à une prise en charge pluridisciplinaire meilleure tant sur le plan préventif que lors des épisodes aigus.

Mesures générales pour tout patient :

Hyperhydratation

Elle doit exister à tous les âges de la vie et doit encore être majorée en cas d'effort important, d'augmentation de la température ambiante ou d'épisode infectieux. Dès l'apparition des premières douleurs d'une crise, il faut augmenter les apports hydriques à 3L/m²/j chez l'enfant et à 50mL/kg/j chez l'adulte (soit entre 3 et 4 litres par jour pour un adulte de 70kg).

Supplémentation en acide folique

Elle repose sur un consensus professionnel. Elle vise à pallier au déficit en acide folique du à l'hémolyse chronique de base. En période de crise, elle est à poursuivre. La posologie est de 5mg tous les deux jours chez l'enfant et de 5 à 10mg tous les jours chez l'adulte.

Prévention des infections

Prévention de l'infection à pneumocoque

Les infections⁽²⁴⁾ représentent la première cause de mortalité chez les enfants drépanocytaires du fait de l'asplénie fonctionnelle. Pour diminuer ce risque, les enfants reçoivent quotidiennement 50 000 à 100 000 UI/kg/j de pénicilline V (en 2 à 3 prises). Cette antibioprophylaxie semblerait pouvoir être suspendue après l'adolescence⁽²⁴⁾.

La prévention des infections repose aussi sur la mise en place d'un programme vaccinal élargi (cf tableau ci-après).

La vaccination par le Prevenar[®] intervient aux 2^e, 3^e et 4^e mois avec un rappel au 16^e mois puis des rappels tous les 3 à 5 ans par le Pneumo23[®].

Vaccinations recommandées chez le patient drépanocytaire
Vaccination anti-pneumococcique Vaccin anti-méningocoque C Vaccin anti-hépatite B Vaccin DT Polio Vaccin antigrippal Un traitement anti-palustre est systématique en cas de voyage dans les pays à risque.

Source : Montalembert. Options thérapeutiques dans la drépanocytose. Rev Prat. 2004 ;54 ;1557-64

Repérer précocement les facteurs déclenchants des crises vaso-occlusives permet de les anticiper voire de les éviter (cf tableau dans le chapitre complication) Une surveillance clinique rapprochée et un dépistage des principales complications est nécessaire.

Programme de suivi et de dépistage des complications

Suivant les études, à partir de l'âge d'un ou deux ans, la réalisation d'un doppler transcrânien de dépistage serait souhaitable à la recherche d'une modification du flux sanguin⁽²⁵⁾. Une accélération de celui-ci au dessus de 200 cm/sec serait prédictive d'un accident vasculaire cérébral. Le risque d'accident vasculaire cérébral peut être réduit de façon significative par la mise en place d'un programme transfusionnel⁽²⁶⁾.

La recherche de complication viscérale par une échographie (en particulier hépatique) est recommandée à partir de l'âge de 10 ans.

Mesures spécifiques chez les patients les plus sévères :

Transfusion sanguine

Elle représente le traitement symptomatique par excellence de la crise douloureuse en diminuant la proportion d'hémoglobine S (en dessous de 30 à 40%) dans le but d'améliorer l'oxygénation et de diminuer la falciformation. Toutefois, elle n'est pas le traitement de première intention des crises. En effet, elle expose au risque d'allo-immunisation, raison pour laquelle les concentrés érythrocytaires doivent être phénotypés dans les systèmes Rhésus et Kell. L'autre risque est celui de surcharge en fer avec des conséquences sur la morbi-mortalité

Pour retarder cette surcharge, il est possible d'effectuer des échanges transfusionnels « manuels ». L'érythraphérèse (échange transfusionnel à l'aide d'une machine séparatrice de cellules) permet d'éviter cette surcharge mais elle nécessite la présence de 2 abords veineux de bon calibre.

Les patients peuvent bénéficier d'un programme transfusionnel : transfusions ou échanges transfusionnels de façon ponctuelle ou de façon itérative dont les différentes indications sont résumées dans le tableau ci-après⁽²³⁾.

Echange transfusionnel ponctuel

Acte chirurgical « important »

Anesthésie générale

Syndrome thoracique

Accident Vasculaire cérébral

Chez la femme enceinte à partir de la 22^e SA chez les patientes symptomatiques⁽²⁷⁾

Anémie symptomatique

Séquestration splénique ou hépatique⁽²⁸⁾

Défaillance multi-viscérale⁽²⁹⁾

Echange transfusionnel au long cours

Prévention primaire de l'accident vasculaire cérébral

Prévention secondaire de l'accident vasculaire cérébral

Insuffisance cardiaque chronique

Hypertension pulmonaire

Prévention secondaire de la séquestration splénique

Priapisme insensible à l'étiléfrine⁽³⁰⁾

Ulcère cutané ne cicatrisant pas

Indications des échanges transfusionnels

Source : Satyen, Opportunities to improve outcomes in SCD. Am F J 2006 (74) 2 303-310.

L'hydroxyurée

Il a été observé que les patients, ayant des taux d'hémoglobine fœtale élevés, avaient des formes atténuées, voire silencieuse, de drépanocytose⁽³¹⁾.

L'hydroxyurée semblerait augmenter la proportion d'hémoglobine foetale (HbF) et ainsi diminuerait la symptomatologie de la maladie.

Une étude⁽³²⁾ montre une augmentation de l'HbF, une réduction de la mortalité ainsi qu'une diminution du nombre de crises vaso-occlusives chez les patients atteints de formes sévères.

Indications de l'hydroxyurée chez les adultes drépanocytaires atteints de formes graves	
Efficacité démontrée	Consensus professionnel (alternative aux transfusions)
3 crises vaso-occlusives ou plus	Défaillance organique débutante (rein,

hospitalisées par an	cœur,...)
Syndromes thoraciques aigus répétés	Anémie sévère symptomatique Maladie auto-immune associée Priapisme Patient SC sévère

Source : de Montalembert. Options thérapeutiques dans la drépanocytose. Rev Prat 2004 ; 54 : 1557-67

Le monoxyde d'azote (NO)

Il a été mis en évidence chez les patients drépanocytaires un déficit en monoxyde d'azote⁽⁹⁾. En effet, la libération d'hémoglobine libre induite par l'hémolyse réduirait l'effet vasodilatateur du NO⁽³³⁾. Une étude de Debra⁽⁹⁾ de 2003 chez l'enfant drépanocytaire en crise vaso-occlusive montre une diminution de l'intensité douloureuse significative (au bout de trois heures) chez les patients ayant inhalés du monoxyde d'azote (NO). Dans le même groupe, la consommation de morphinique était moindre.

Cette voie thérapeutique est encore l'objet de recherche clinique et n'est pour le moment pas utilisée en routine. Son utilisation semble sans risque et facile à mettre en place. Son efficacité et ses modalités d'administration restent cependant à étudier.

Synthèse des options thérapeutiques possibles chez les patients souffrant de drépanocytose sévère		
HYDROXYUREE	TRANSFUSION CHRONIQUE	GREFFE DE MOELLE ⁽³⁴⁾ (<20a)
Douleurs et syndromes thoraciques aigus répétés (STA)		
Efficacité dans la majorité des cas Inefficacité initiale ou secondaire non rare Incertitude sur la tolérance à long terme	Efficacité constante sur la douleur : très probable sur STA Surcharge en fer Accès veineux	Guérison Mortalité 10% Nécessité d'un donneur
Atteinte neurologique		
	Efficacité dans plus de 90% des cas Surcharge en fer	Guérison Mortalité de 10% Nécessité d'un donneur

Source : de Montalembert. Options thérapeutiques dans la drépanocytose. Rev Prat 2004 ; 54 : 1557-67

3.7. LES COMPLICATIONS :

L'histoire naturelle de la drépanocytose est émaillée par l'apparition de complications aiguës et chroniques survenant de façon imprévisible au cours de la vie du patient. Cependant il semble se distinguer classiquement 4 étapes dans la vie du drépanocytaire⁽³⁵⁾ :

La période néonatale (0 à 3 mois) qui est asymptomatique : le nouveau né étant protégé par la forte concentration en hémoglobine fœtale.

La période de l'enfance : période assez critique où le pronostic vital peut être mis en jeu par la survenue d'épisodes potentiellement graves : séquestrations spléniques, infections graves, syndromes pieds-mains (ou dactylite), accidents vasculaires cérébraux (complication la plus grave de cette tranche d'âge).

La période de l'adolescence est surtout marquée par l'apparition de crises vaso-occlusives hyperalgiques et parfois d'accidents vasculaires cérébraux délétères.

La période adulte, émaillée d'épisodes vaso-occlusifs répétés plus ou moins compliqués (syndrome thoracique aigu) dont les séquelles cumulées grèvent le pronostic à long terme du patient (insuffisance rénale, cardiaque, respiratoire...).

3.7.1. Complications aiguës :

Les vaso-occlusions⁽³⁶⁾, conséquences des épisodes de falciformation, sont responsables de la plupart des manifestations cliniques de la drépanocytose. Elles surviennent au sein de la micro-circulation et peuvent toucher l'ensemble des organes. De survenue souvent imprévisible, leur fréquence est variable d'un individu à l'autre (5,2% des patients présente de 3 à 10 crises par an) et selon les périodes.

L'expression clinique et le pronostic de ces vaso-occlusions diffèrent selon les localisations. Sans retrouver le plus souvent de véritable étiologie à ces épisodes de vaso-occlusion, certains facteurs favorisants ont été mis en évidence (tableau ci-dessous).

Dans la majorité des cas, la crise dure entre 5 et 7 jours. Au delà de 7 jours, il convient de rechercher une autre cause ou l'apparition de complications (cf. ci après).

Etiologies	Mécanismes
Déshydratation	Défaut d'apport Perte excessive Intoxication Alcoolique Hyperthermie
Acidose	Infection

	Néphropathie
Hypoxémie locale ou générale	Effort musculaire Altitude, voyage en avion prolongé ou mal pressurisé Réveil post-anesthésique Tabac, Hachish Compression segmentaire, garrot Surdosage en analgésique Pathologie ORL obstructive
Troubles hormonaux	Grossesse Période menstruelle Hypoaldostéronisme secondaire
Exposition au froid, stress majeur	Vasoconstriction
Corticoïdes	

Circonstances favorisant la survenue d'une crise drépanocytaire

Source : Habibi A, Bachir D, Godeau B. Complications aiguës de la drépanocytose. Rev Prat 2004 ;54 ;1548-55

Crise vaso-occlusive osseuse

C'est la plus fréquente des complications aiguës de la drépanocytose et la première cause d'hospitalisation en urgence⁽³⁷⁾.

D'après une étude⁽³⁷⁾ menée dans le centre de drépanocytose de l'Hôpital Henri Mondor à Créteil (94), l'atteinte est plurisegmentaire dans 2/3 des cas. Elle touche surtout le rachis et les membres inférieurs (50% des crises). Les coudes et les diaphyses humérales arrivent en 2^e position (40%). Toutes les localisations peuvent cependant se rencontrer (*gril costal, voûte crânienne, mandibule, ...*).

La douleur est souvent intense lors de ces crises et l'intensité douloureuse mesurée par l'échelle visuelle analogique ou EVA, à l'admission, est la plupart du temps supérieure à 70mm (sur une échelle comprise entre 0 et 100 mm).

Au niveau paraclinique, on peut retrouver une fièvre, une hyperleucocytose ($15 \times 10^9/L$) et une élévation de la CRP (moyenne : 65mg/L). Ces éléments, du fait de la démarginalisation leucocytaire imputable à la douleur lors de la crise, ne signent pas forcément une infection même si cette dernière est à rechercher de façon systématique.

Le taux d'hémoglobine est l'élément fondamental à mesurer lors d'une crise. Il est normalement assez stable ; sa diminution devant faire rechercher une hémolyse ou une autre complication. Un taux inférieur à 6g/dL est une indication à la transfusion en urgence⁽³⁸⁾.

L'importance de l'augmentation des LDH⁽³⁷⁾ (lactico-déshydrogénase) due à l'hémolyse pourrait avoir une valeur pronostique.

Syndrome thoracique aigu

Il représente, derrière les crises osseuses, le 2^e motif d'hospitalisation. La mortalité est de 5% dans certaines séries et il représente près de 25% des causes de décès chez l'adulte⁽³⁹⁾.

Au niveau clinique, il est caractérisé par l'apparition d'une douleur thoracique associée à des symptômes respiratoires (toux, détresse respiratoire, hypoxémie) et de la fièvre⁽³⁸⁾.

Au niveau radiologique, l'image pulmonaire du patient est modifiée avec apparition d'un foyer et parfois d'un épanchement pleural.

Au niveau biologique, les gaz du sang montrent une hypoxémie avec une hypercapnie dans la plupart des cas.

Les étiologies⁽³⁷⁾ du syndrome thoracique aigu sont variables et résumées dans le tableau ci-dessous :

Physiopathologie	Causes principales	Traitements spécifiques
Hypoventilation	Infarctus osseux (côtes, sternum) Chirurgie abdominale (lithiase vésiculaire) Grossesse	<u>Curatif</u> : Antalgie, Ventilation non invasive <u>Préventif</u> : Spirométrie incitative, échange transfusionnel
Infections	Pneumocoque (asplénie fonctionnelle) Germes atypique (chlamydiae) Infections virales (enfant)	<u>Curatif</u> : Antibiothérapie <u>Préventif</u> : Vaccination
Agression vasculaire et inflammation	Etat pro-inflammatoire (hyperleucocytose, cellule endothéliales circulantes)	Anti-inflammatoires ? Anti-adhérence ? NO ?
Occlusion vasculaire	Embolie graisseuse (graisse mobilisée lors d'infarctus d'os long) Embolie crurorique Hypoxie locale / falciformation Thrombose in situ	<u>Curatif</u> : Anti-inflammatoire ? NO ? Surfactant ? Anticoagulant (si thrombose) Oxygène <u>Préventif</u> : Antifalciformation et donneur de NO Hydroxyurée, arginine ?

Mécanismes et cibles thérapeutiques du syndrome thoracique aigu.

Source : Maître B. Syndrome thoracique : une détresse respiratoire aiguë favorisée par de nombreux facteurs. Rev Prat 2004 ;54 ;1552-53

Accident vasculaire cérébral

Ce type de complication⁽⁴⁰⁾ survient dès l'enfance (environ 10% des enfants drépanocytaires sont concernés à des degrés variables) et représente au sein de cette population la deuxième cause de décès ; les séquelles étant d'autant plus importantes que l'enfant est jeune lors du premier épisode. Il s'agit d'infarctus cérébraux dans deux tiers des cas et d'accidents hémorragiques dans le tiers restant⁽⁴¹⁾.

Toute survenue de signe neurologique chez un patient drépanocytaire doit faire pratiquer en urgence une imagerie cérébrale (Angio-IRM au mieux ou à défaut scanner) à la recherche de signe d'ischémie, d'hémorragie ou de malformations vasculaires voire de Moya-Moya (*maladie angiogénique liée à la sténose des carotides internes dans leur portion intracérébrale, avec développement d'un réseau collatéral qui donne un aspect en « fumée de cigarette », « moya moya » en japonais*).

Le traitement est une urgence et repose sur l'échange transfusionnel⁽³⁸⁾ afin d'obtenir un taux d'HbS <30% tout en maintenant un hématokrite < 33%, une hydratation optimale, le repos au lit (tête surélevée de 30°) et une antalgie adaptée.

Au décours, la mise en place d'un programme d'échange transfusionnel mensuel permet de diminuer le risque de récurrence⁽⁴²⁾. Malgré cette mesure, on note une récurrence dans les 3 ans pour 2/3 des patients.

Priapisme

La gravité de cette complication⁽⁴³⁾ est surtout fonctionnelle (impuissance définitive liée à la nécrose des corps caverneux). Son incidence est de 6% chez les enfants et de 42% chez les adultes.

Un priapisme apparaissant plus de 2 fois par mois doit bénéficier d'un traitement de fond par alpha-stimulant : étiléfrine per os (30mg/j).

Un priapisme aigu nécessite une hospitalisation systématique et un traitement spécifique :

- **à moins de 3 heures** d'évolution, un traitement conservateur avec drainage des corps caverneux et injection d'étiléfrine (α-stimulant) est effectué selon le protocole suivant⁽⁴⁴⁾ :

Contrôle pouls et pression artérielle ;

Anesthésie locale sur le bord latéral de la verge immédiatement sous le gland avec de la xylocaïne 1% en l'absence d'allergie ;

Utiliser un butterfly n°19 en piquant d'un coup sec jusqu'à la garde, au milieu de la zone anesthésiée selon un angle de 45° avec le bord latéral de la verge ;

Ouvrir le cathéter dans le haricot et attendre l'écoulement sanguin : le sang est d'autant plus foncé que l'épisode dure depuis longtemps ;
 Masser doucement la verge ;
 Attendre l'arrivée de sang rouge ;
 Mettre un garrot à la base de la verge ;
 Obturer temporairement le butterfly ;
 Injecter 1ml d'étiléfrine par une seringue à insuline ;
 Contrôler le pouls et la pression artérielle ;
 Attendre 10 minutes pour apprécier l'efficacité de l'injection jugée sur la réapparition de la flaccidité de la verge ;
 Répéter toute l'opération en cas d'inefficacité ;
 Instauration d'un traitement per os d'étiléfrine à la dose de 30mg/j.

Source : Protocole du CEDI Dr Virag. 7 bis, rue campagne première, 75014 Paris.

- **au delà de 3 heures** d'évolution, le passage au bloc-opératoire urologique est obligatoire pour un nouveau drainage et si nécessaire la réalisation d'un shunt chirurgical dont la conséquence est l'impuissance définitive pouvant bénéficier dans un second temps de la pose d'une prothèse pénienne.

Syndrome douloureux abdominal

Motif fréquent de consultation chez l'enfant⁽⁴⁵⁾, les étiologies varient selon la localisation douloureuse : ischémie mésentérique, infarctus splénique (tant que la rate est fonctionnelle), iléus digestif réactionnel (douleur rachidienne ou utilisation de morphinique) ou lithiase biliaire due à l'hémolyse chronique (incidence de 12% entre 5 et 7 ans à 35% chez l'adulte).

Le traitement de toute lithiase biliaire⁽⁴⁵⁾ symptomatique est chirurgical : la cholécystectomie. L'attitude est moins claire dans le cas des lithiases asymptomatiques.

L'équipe de l'hôpital Armand Trousseau, à Paris, préconise le dépistage de la lithiase biliaire par une échographie annuelle. Leur équipe réalise une cholécystectomie systématique en cas de lithiase même asymptomatique en mettant en avant la diminution des complications infectieuses et post-opératoires.

La séquestration splénique

Elle touche 30% des enfants de moins de 5 ans. Elle est due à une occlusion des capillaires spléniques par les hématies falciformées d'où une accumulation de sang dans la rate, tissu conjonctif lâche. **Cliniquement**, il existe une fièvre banale et/ou une crise douloureuse abdominale. La séquestration sanguine splénique se traduit par une baisse brutale du taux d'hémoglobine (*diminution d'au moins 2g/dL par rapport au taux de base*), et une splénomégalie. Le risque de décès par collapsus cardiovasculaire est alors très important en l'absence de traitement adapté à savoir la transfusion précoce et le traitement symptomatique du collapsus.

Le patient présente, du fait des infarctus spléniques itératifs au cours de l'enfance, une asplénie fonctionnelle à l'âge adulte, l'exposant à un risque infectieux important.

Ostéomyélite et arthrite septique

L'ostéomyélite aiguë⁽⁴⁶⁾ survient surtout chez l'enfant. Elle se caractérise par une douleur osseuse très intense avec un aspect inflammatoire. L'IRM permet d'objectiver l'atteinte osseuse de façon précoce.

Les germes les plus fréquemment retrouvés sont par ordre décroissant les salmonelles, le staphylocoque, l'haemophilus et le pneumocoque.

Le traitement repose sur le drainage chirurgical et l'antibiothérapie adaptée.

Les arthrites septiques dues aux mêmes germes que l'ostéomyélite sont beaucoup plus rares. La présence d'un épanchement articulaire doit faire évoquer une arthrite. La ponction articulaire retrouvera alors un liquide purulent et permettra éventuellement d'identifier le germe et d'adapter l'antibiothérapie.

Les infections bactériennes

Le germe le plus fréquemment mis en cause est le pneumocoque⁽⁴⁷⁾ (première cause de décès chez l'enfant), suivi d'*Haemophilus Influenzae* et des salmonelles. Les infections sont favorisées par l'asplénisme fonctionnel (du aux infarctus répétés au cours de l'enfance).

L'incidence⁽⁴⁸⁾ des bactériémies est estimée à 6,1 épisodes pour 100 patients-années chez l'enfant de moins de 3 ans.

Les infections nosocomiales représentent environ 50% des septicémies (point de ponction de cathéter)⁽⁴⁹⁾.

Le **diagnostic** d'infection n'est pas toujours simple car les signes qui caractérisent celle-ci (fièvre, hyperleucocytose) peuvent être également présents au cours des crises vaso-occlusives simples de façon aspécifique. Rechercher une infections lors de toute crise vaso-occlusive est donc indispensable en multipliant si nécessaire les prélèvements bactériologiques.

Le traitement antibiotique varie en fonction des points d'appel clinique.

Devant une symptomatologie pulmonaire, il est alors recommandé de mettre en place une antibiothérapie par amoxicilline +/- macrolide chez l'adulte et céphalosporine de 3^e génération + macrolide chez l'enfant.

Devant une symptomatologie osseuse, chez l'enfant, la scintigraphie permet de faire le distinguo entre infarctus et infection et d'ainsi adapter le traitement. Chez l'adulte, il est conseillé d'attendre le résultat des hémocultures (sauf en cas de syndrome septique évident).

3.7.2. Complications chroniques :

Myocardiopathie drépanocytaire

L'atteinte myocardique⁽⁵⁰⁾ est responsable de 10% des décès chez l'enfant⁽⁵¹⁾ mais environ 60 à 80% des enfants ont une myocardiopathie asymptomatique (données échographiques).

La physiopathologie de cette atteinte fait appel à deux processus :

-d'une part, l'anémie chronique qui provoque une augmentation du débit cardiaque et à terme une dilatation du ventricule gauche avec une augmentation des pressions de remplissage et des pressions dans les capillaires pulmonaires (responsable de l'hypertension artérielle pulmonaire),

- d'autre part, l'ischémie myocardique responsable de plages de fibrose ou de nécrose.

Le dépistage de ces complications permet une prise en charge précoce des patients. Il repose sur :

l'examen clinique orienté par l'interrogatoire doit rechercher des signes d'angor ou des palpitations. L'examen recherchera des signes d'insuffisance cardiaque.

l'ECG (de repos et d'effort) à la recherche de signes d'ischémie myocardique (onde Q dans un territoire), de troubles du rythme et d'hypertrophie ventriculaire gauche (indice de Sokolow).

L'épreuve d'effort est positive chez 15% des enfants mais sa sensibilité n'est que de 28%⁽⁵²⁾.

le Holter ECG doit être systématique chez l'enfant qui se plaint de palpitations à la recherche de troubles du rythme paroxystiques.

L'échocardiographie doppler permet d'apprécier la dilatation et l'hypertrophie du ventricule gauche qui sont proportionnelles à la gravité de l'anémie d'après de nombreuses études⁽⁵³⁾.

Le traitement de la myocardiopathie drépanocytaire est à la fois symptomatique et étiologique.

Le traitement symptomatique instauré en milieu hospitalier sous surveillance clinique et paraclinique étroite, repose à la phase congestive aiguë sur les diurétiques, sur un inhibiteur de l'enzyme de conversion (qui améliore l'éjection et le remodelage ventriculaire).

L'utilisation des β -bloquants au cours de l'ischémie myocardique reste controversée.

Le traitement étiologique n'est pas consensuel. Il peut reposer sur les échanges transfusionnels (pour obtenir un taux d'hémoglobine S < 30%) mais ceux-ci exposent au risque de surcharge en fer. L'hydroxyurée a permis de réduire la fréquence des crises et des syndromes thoraciques aigus mais son efficacité dans l'atteinte myocardique reste à démontrer.

Les complications ophtalmologiques

Atteinte conjonctivale :

On peut observer à l'angiographie des dilatations vasculaires⁽⁵⁴⁾ linéaires ou tronquées (en virgule).

Atteinte du fond d'œil et atteinte rétinienne de la périphérie :

Les veines rétiniennes sont souvent tortueuses et une occlusion vasculaire périphérique est le trait caractéristique de la rétinopathie drépanocytaire. L'ischémie rétinienne progresse de la périphérie vers le centre. Dans les suites de cette ischémie peut survenir une néo-vascularisation responsable d'hémorragies intravitréennes voire intrarétiniennes en cas de rupture. La moitié des patients SC présentent des néo-vascularisations entre 20 et 30 ans⁽⁵⁴⁾.

Goldberg a décrit et classé les atteintes ophtalmologiques⁽⁵⁵⁾ de la drépanocytose en 1971 :

Stade 1 : occlusions artériolaires périphériques,

Stade 2 : anastomoses artérioveinulaires,

Stade 3 : néovascularisation prérétinienne périphérique : tournant évolutif de la rétinopathie drépanocytaire

Stade 4 : hémorragies intravitréennes,

Stade 5 : décollement de rétine.

Le stade 3 représente le tournant évolutif de la rétinopathie drépanocytaire.

Chez l'enfant, les lésions ophtalmologiques peuvent être précoces mais l'apparition de complications est rare avant l'âge de 10 ans.

L'examen du fond d'œil doit être annuel et les lésions doivent être consignées sur un schéma afin de pouvoir suivre l'évolution. Il est à noter que l'atteinte rétinienne est plus fréquente lors des hémoglobinopathies SC avec néovascularisation dans 100% des cas.

	Hb SS (%)	Hb SC (%)
Stade I	48	100
Stade II	23	40
Stade III	-	100

Atteintes réiniennes à l'angiographie : Répartition selon le génotype

L'angiographie rétinienne à la fluorescéine est l'examen de référence : elle permet de visualiser l'ischémie ainsi que les néo vaisseaux. Elle doit être pratiquée lors du premier examen et renouvelée en fonction des lésions⁽⁵⁶⁾.

Le traitement de ces atteintes vasculaires repose sur la photocoagulation au laser argon afin d'empêcher la néovascularisation.

Le traitement chirurgical peut être proposé en cas d'hémorragie intravitréenne persistante ou en cas de décollement de rétine.

Les atteintes cutanées : ulcères

30 à 50% des patients drépanocytaires auront un ulcère⁽⁵⁷⁾ au cours de leur existence. La prévalence est faible avant l'âge de 15 ans mais augmente à partir de la 2^e décennie⁽⁵⁸⁾.

Sur le plan clinique, ils surviennent préférentiellement au tiers inférieur des jambes, de façon spontanée ou consécutive à un traumatisme même minime. Le temps de cicatrisation est 3 à 16 fois plus long que pour un ulcère veineux classique. Il n'a pas été décrit de transformation carcinomateuse.

Les facteurs de risque⁽⁵⁷⁾ sont : antécédent d'ulcère ; âge > 20 ans ; α -thalassémie associée ; hémoglobine inférieure à 6g/dl.

Les premières hypothèses physiopathologiques reposent sur l'analyse IRM des muscles. En effet, il semble exister une anomalie du métabolisme du muscle⁽⁵⁷⁾ chez les patients présentant un ulcère avec une diminution du débit sanguin de 30% (étude au technétium 99).

Le traitement repose sur les soins locaux par pansement aux hydrocolloïdes et le contrôle de l'œdème par la contention élastique.

La transfusion sanguine, comme les échanges transfusionnels, est de pratique courante dans les ulcères persistants. Elle n'a cependant jamais fait l'objet d'étude contrôlée.

Une étude⁽⁵⁹⁾ de 1992 retrouve un bénéfice à la supplémentation en zinc oral pour réduire le temps de cicatrisation.

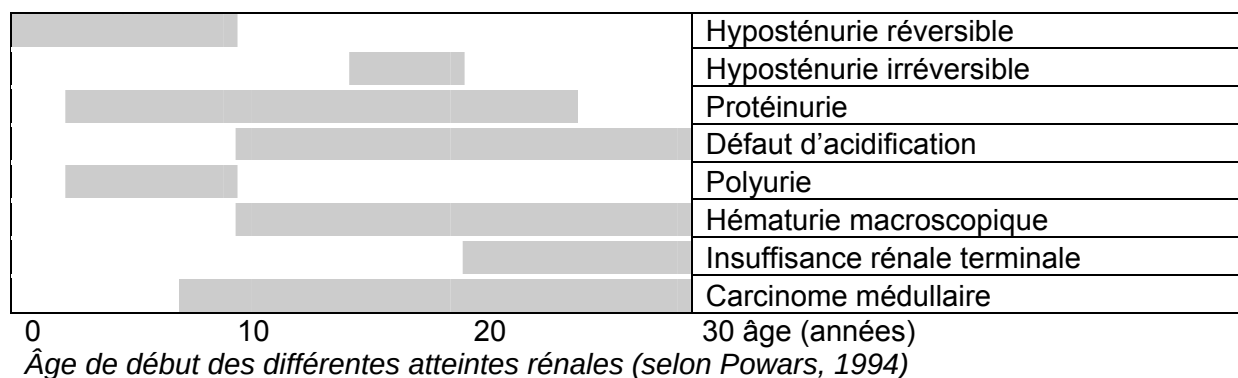
L'hydroxyurée a des effets très controversés selon les séries.

Complications rénales : La Néphropathie drépanocytaire.

La prévalence de l'insuffisance rénale⁽⁶⁰⁾ est de 4,2 à 18% selon les études⁽⁶¹⁾. Les facteurs prédictifs sont : la protéinurie, l'hypertension artérielle, l'anémie sévère et l'hématurie.

L'insuffisance rénale chronique est un facteur de risque majeur de mortalité précoce selon une étude⁽⁶²⁾ portant sur près de 1000 patients. En effet, presque 18% des décès étaient dus à une insuffisance rénale.

Les manifestations varient selon l'âge : hyposténurie (défaut de concentration des urines) dans l'enfance, insuffisance rénale terminale ou au carcinome à partir de l'adolescence.



Nb : le carcinome médullaire, dont le pronostic est très péjoratif, a une incidence de 1,74‰ patient par an et son taux de mortalité de 1,04 cas par an et par patient. Certaines équipes recommandent donc la réalisation d'une échographie rénale annuelle⁽⁶³⁾.

Le traitement préventif de la progression de l'insuffisance rénale chronique par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion semble efficace : diminution de la protéinurie et meilleur contrôle tensionnel⁽⁶⁴⁾. L'expérience de la dialyse et de la transplantation rénale reste trop limitée dans cette population pour pouvoir en tirer des conclusions.

La nécrose de la hanche

La nécrose de la hanche⁽⁶⁵⁾, atteinte ostéo-articulaire la plus fréquente chez l'adulte, évolue très progressivement. **Le premier signe clinique** est une douleur à la rotation interne de la hanche. La radiographie est alors le plus souvent normale, et il convient de demander une Imagerie par Résonnance Magnétique (IRM) afin de poser le diagnostic : liseré en hyposignal en séquence pondérée en T1, liseré concave vers le haut délimitant un secteur polaire supérieur.

Le traitement dépend de la gravité de l'atteinte. Ainsi, dans l'ostéonécrose débutante, la tête fémorale est encore parfaitement sphérique et il n'y a pas de dissection sous-chondrale.

Plusieurs traitements peuvent être proposés : la mise en décharge ; le forage associé à un apport cellulaire⁽⁶⁶⁾ (moelle osseuse). Dans l'ostéonécrose évoluée, la tête fémorale a perdu sa sphéricité et il y a une dissection sous-chondrale. Le traitement repose sur la mise en place de ciment acrylique (pour rétablir la sphéricité de la tête fémorale) et/ou sur l'ostéotomie intertrochantérienne pour décompresser la tête fémorale. Le dernier stade est celui de l'arthrose où la mise en place d'une prothèse de hanche est à envisager.

3.8. LE TRAITEMENT DE LA CRISE VASO-OCCLUSIVE :

En ville

Afin de soulager rapidement et efficacement les patients, certaines règles leur sont inculquées lors des consultations de suivi. Dès l'apparition de symptômes en rapport avec une crise vaso-occlusive, il est recommandé au patient de prendre des antalgiques (palier 1 ou 2) et d'augmenter ses apports hydriques.

En cas de douleur différente (douleur thoracique, priapisme), de signe neurologique ou de fièvre, la consultation dans un service d'urgence est indispensable.

A l'hôpital

La prise en charge rapide d'un patient drépanocytaire algique est un élément capital⁽⁶⁷⁾.

L'interrogatoire doit être aussi précis que possible et s'attache à recueillir :

le génotype du patient,

ses antécédents,

le nom de son médecin référent,

son traitement habituel,

son taux d'hémoglobine de base,

son statut vaccinal et sérologique.

Chez la femme, il faut rechercher une grossesse éventuelle.

L'évaluation de la douleur est primordiale ainsi que la localisation précise des atteintes et la nature des symptômes. Elle repose sur la mesure de l'intensité douloureuse par le biais de l'E.V.A. (Echelle Visuelle Analogique) ou de l'E.N.S. (Echelle Numérique Simplifiée).

L'E.V.A. est un outil bien compris car les patients drépanocytaires sont rompus à son utilisation.

Thérapeutique

La prise en charge de la douleur d'une crise vaso-occlusive aux urgences est bien codifiée dans notre service et comporte⁽⁶⁸⁾ :

une hydratation intraveineuse (adaptée à la fonction myocardique du patient) :

l'hydratation idéale est de 50ml/kg/24h (dont 1/3 en eau minérale alcaline per os) chez l'adulte et 3l/m² chez l'enfant⁽³⁸⁾ par un soluté type bionolyte G5% (*un soluté salé isotonique n'est pas recommandé du fait de l'hyposténurie possible*).

l'oxygénothérapie en cas d'hypoxémie afin d'éviter le passage de l'hémoglobine de sa forme oxygénée vers sa forme désoxygénée (responsable de la falciformation). Une gazométrie sera réalisée à titre systématique en cas de saturation en oxygène en air ambiant inférieure à 92% à l'arrivée du patient.

l'antalgie par titration morphinique si l'auto-évaluation de la douleur est supérieure ou égale à 4. Le protocole utilisé dans notre service est le suivant : bolus répétés de trois milligrammes toutes les 10 minutes en intraveineux jusqu'à EVA inférieure à 4 strictement ; titration à laquelle on peut associer un débit continu à la seringue électrique à raison d'un milligramme par heure. Parallèlement les paramètres suivants sont surveillés régulièrement : intensité douloureuse, échelle de sédation, fréquence respiratoire, fréquence cardiaque, pression artérielle.

la supplémentation systématique en folates (Foldine 10mg/j) nécessaire tout au long de la vie du patient drépanocytaire afin de permettre à la moelle de produire des globules rouges.

l'antibiothérapie en cas de crise fébrile est, du fait de l'asplénie fonctionnelle de ces patients, systématique à visée anti-pneumococcique chez l'enfant (bactériémie chez 8% des enfants avec un taux de mortalité de 24%)⁽⁶⁹⁾, et contre *Haemophilus influenzae* et salmonelles (en fonction des points d'appel cliniques). Chez l'adulte, l'incidence de la bactériémie chute à 1,2 % par an et les germes responsables sont par ordre de fréquence décroissante les bacilles gram négatif (*E. coli* et salmonelles mineures pour 54%), les cocci gram positif (staphylocoque doré (41%) et pneumocoque (9%)).

L'hospitalisation dépend du contexte de survenue, de l'identification d'un facteur déclenchant, de l'évolution clinique, de la douleur. Le tableau ci-dessous résume les critères d'hospitalisation :

Critères d'hospitalisation d'un patient drépanocytaire
Crise douloureuse fébrile Température > 38.5°C même sans crise vaso-occlusive Crise douloureuse intense mal calmée par les antalgiques usuels Crise douloureuse même modérée, mais qui se prolonge (absence d'amélioration après 48h d'évolution) Crise survenant chez une femme enceinte (risque important de défaillance viscérale chez la mère et de mort fœtale, même chez une patiente ayant eu jusqu'ici une maladie d'évolution peu grave) Crise vaso-occlusive avec signes extra-osseux (pulmonaire, neurologique, priapisme, ...) Hématurie Asthénie inhabituelle, somnolence Impossibilité d'assurer une hydratation correcte Milieu social défavorisé, malade peu observant, impossibilité d'assurer une surveillance par l'entourage familial. Boiterie persistante (suspicion de nécrose de hanche), épanchement articulaire Anémie sévère Douleur abdominale, augmentation du volume de la rate

Source : Habibi A, Bachir D, Godeau B. Complications aiguës de la drépanocytose. Rev Prat 2004 ;54 :1548-56.

IV. ANTALGIE ET URGENCES

4.1. INTRODUCTION :

L'IASP (*International Association for the Study of Pain*) définit la douleur comme : une « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle ou décrite en terme d'une telle liaison ».

La douleur peut procéder de plusieurs mécanismes :

- **douleur par excès de nociception** : excès de message périphérique transmis par les fibres spécifiques de type C amyéliniques et à moindre degré les fibres A δ .

Type de fibres	Groupe	Sous-groupe Vitesse (m/sec)	Provenance	Tissu innervé
A	A α = I	Ia 80-120	Terminaison primaire des fuseaux neuromusculaires	Muscle
		Ib 80-120	Organe tendineux de Golgi	Muscle
	A β = II	35-75	Terminaison secondaire des fuseaux neuromusculaires	Muscle
		35-75	Récepteur au tact, récepteur de Pacini	Peau
	A δ = III	5-30	Terminaison sensible à la pression, à la douleur	Muscle
		5-30	Récepteur au tact, à la température, à la douleur	Peau
C	IV	0,5-2	Récepteur à la douleur	Muscle
		0,5-2	Récepteur au tact, à la température, à la douleur	Peau

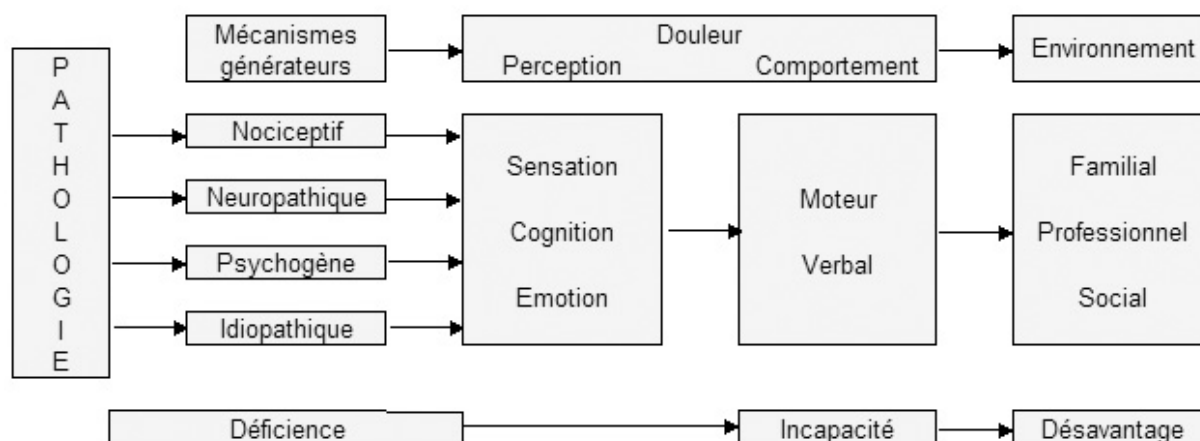
Classification des différents types de fibres nerveuses sensorielles

Source : Ader JL, Carré F, Dinh-Xuan AT, et al. In *Physiologie*, ed Masson Paris 2003, 343

douleur neurogène : liée à une lésion du système nerveux périphérique ou central.

douleur psychogène : ou « sine materia », est un diagnostic d'exclusion. Actuellement, la « non-organicité » absolue de cette douleur est, de plus en plus, remise en cause.

Quel que soit le type de douleur, son expression est la résultante de phénomènes multiples.



Modèle multidimensionnel de la douleur

4.2. DOULEUR ET DREPANOCYTOSE :

La douleur du patient drépanocytaire ne relève pas de phénomènes douloureux spécifiques : le phénomène vaso-occlusif répond à un excès de nociception. Les crises vaso-occlusives (CVO) ostéo-articulaires sont très douloureuses et la mesure de l'intensité douloureuse retrouve souvent des chiffres supérieurs à 4 (*cf. paragraphe suivant*).

Des douleurs de type neurogène peuvent exister dans la drépanocytose. C'est le cas dans les affections tels que les accidents vasculaires cérébraux.

Le choix de l'antalgique dépend, comme pour tout patient, du type de douleur mais aussi du contexte.

4.3. EVALUATION DE LA DOULEUR DANS UN SERVICE D'URGENCE :

En 1993, la Société Francophone de Médecine d'Urgence avait établi une conférence de consensus sur la prise en charge de la douleur. Pour l'époque, cette conférence avait le mérite d'être très novatrice : prise en charge de la douleur avec recours à une évaluation et surtout utilisation de la morphine si besoin. Les directives ministérielles ne sont intervenues qu'en 1999 mettant en place plusieurs axes incontournables à la prise en charge de la douleur au premier rang desquels l'évaluation était le chef de file.

L'évaluation systématique permet :

- d'identifier les malades douloureux,
- d'améliorer la relation médecin-malade,
- de faciliter les prises de décision,
- de mettre en place des critères communs pour une équipe,
- de faciliter les transmissions,
- d'obtenir une traçabilité dans le dossier du patient.

Une échelle est reconnue comme valide dès qu'elle répond aux qualités métrologiques suivantes :

Validité : elle doit servir à mesurer un élément, l'intensité de la douleur,

Sensibilité : elle doit permettre de détecter les variations d'intensités utiles,

Fidélité : elle doit pouvoir être reproductible et les mesures ne doivent pas varier si les conditions sont identiques.

Il existe différentes échelles^(70 71) :

Les échelles unidimensionnelles

Elles ne permettent de juger que de l'intensité douloureuse transcrite par le patient d'où le terme d'échelle unidimensionnelle. Les échelles unidimensionnelles sont l'Echelle Visuelle Analogique (EVA), l'Echelle Verbale Simple (EVS) et l'Echelle Numérique Simple (ENS).

Elles ont pour avantage d'être facilement comprises et utilisées par les patients, de standardiser le recueil d'information et de suivre l'évolution individuelle. Elles ont pour limites de ne mesurer que l'intensité douloureuse d'où le terme, parfois utilisé, d'échelle globale, d'intégrer l'organique et le psychologique et de ne pas permettre de comparaison interindividuelle.

L'Echelle Visuelle Analogique est l'échelle de référence selon les directives ministérielles (DGS/DH/DAS n°99/84 du 11 février 1999) car elle présente les meilleures qualités métrologiques. Le patient cote son intensité douloureuse en déplaçant un curseur entre deux bornes : « *pas de douleur du tout* » correspondant au chiffre 0 et à l'autre extrémité de la règle « *douleur maximale imaginable* » correspondant au chiffre 10 (cf. figure ci-dessous). Cependant, cette échelle nécessite des qualités d'abstraction que certains patients ne possèdent pas. Ainsi, d'après une étude⁽⁷²⁾ de 1998, 11% des patients ne comprendraient pas l'EVA.

L'Echelle Verbale Simple évalue l'intensité douloureuse en se basant sur un certain nombre de qualificatifs hiérarchisés (cf. figure ci-dessous). La meilleure des échelles verbales simples est celle comprenant 7 items. Elle nécessite une bonne compréhension de la part du patient et peut donc poser parfois des difficultés.

L'Echelle Numérique Simple demande au patient de noter sa douleur entre 0 et 10 (cf. ci-dessous). Elle présente une bonne corrélation⁽⁷³⁾ avec l'EVA et demande moins d'abstraction de la part du patient. Une étude⁽⁷⁴⁾ de 1981 montre qu'elle est comprise par 98% des patients. De fait, elle est sans doute le meilleur outil aux urgences hormis pour des patients déjà éduqués à l'échelle visuelle analogique.

Une étude de 1993 menée par Blettery⁽⁷¹⁾ et concernant 1 122 patients aux urgences montre que les échelles d'auto-évaluation sont plus fréquemment utilisées que les échelles d'hétéro-évaluation. Il n'y a pas de différence significative dans les évaluations entre l'échelle numérique et l'échelle visuelle analogique.

L'échelle visuelle analogique est considérée comme la référence dans l'évaluation de la douleur dans de nombreuses études⁽⁷⁵⁾. Dans un service d'urgence, l'évaluation par l'échelle visuelle analogique nécessite d'avoir une règle et de demander la participation physique du patient qui n'est pas toujours en mesure de bouger, comme dans les crises vaso-occlusives.

Une étude publiée en 2003 par Bijur⁽⁷⁶⁾ compare l'EVA et l'ENS dans un service d'urgence et ne retrouve pas de différence significative entre les deux échelles. Cette étude nous permet de pouvoir contourner les inconvénients de l'EVA en utilisant l'Echelle Numérique Simple (ENS).

La ligne ci-dessous représente un « *thermomètre* » de la douleur.
L'extrémité gauche correspond à « *pas de douleur* »
L'extrémité droite à « *douleur maximale imaginable* »
Tracer sur la ligne un trait correspondant au niveau de votre douleur au moment présent.

PAS DE DOULEUR _____ DOULEUR MAXIMALE IMAGINABLE

Echelle visuelle analogique (EVA) (présentation écrite)



Quel est le niveau de votre douleur au moment présent ?		
0	Absente	...
1	Très légère	...
2	Légère	...

3	Modérée	...
4	Sévère	...
5	Très sévère	...
6	Insupportable	...

Echelle verbale simple (EVS) en 7 points appréciant l'intensité douloureuse

Pouvez vous donner une note de 0 à 10 pour situer le niveau de votre douleur.
 La note 0 correspond à « pas de douleur ».
 La note 10 correspond à la « douleur maximale imaginable ».
 Donner une seule note de 0 à 10 pour la douleur au moment présent.

Echelle numérique simple (ENS) (présentation écrite)

Les échelles comportementales :

Leur utilisation nécessite une grande habitude de maniement. Aux urgences, l'hétéro-évaluation est impérative pour les patients non-communicant uniquement. Elles ne seront pas détaillées ici.

4.4. MODE D'ACTION DES ANTALGIQUES :

Les antalgiques à utiliser lors de la prise en charge d'une crise vaso-occlusive sont ceux ayant une action reconnue sur les douleurs par excès de nociception⁽⁷⁷⁾.

Les antalgiques non opioïdes

Le paracétamol :

Il fait partie des antalgiques de palier 1 de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (cf. *tableau ci-dessous*). Son action, longtemps considérée comme périphérique, est aussi centrale par action sur les cyclooxygénases centrales, et par inhibition des prostaglandines. Sa posologie est de 60 mg/kg/jour répartie en 4 fois.

L'absorption par voie orale est complète et rapide et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 45 à 60 minutes après l'ingestion. Comme le montre une étude de Rygnestad⁽⁷⁸⁾ de 2000, la forme effervescente permet une absorption plus rapide (27 minutes) avec une concentration plasmatique plus élevée que la forme orale simple. La galénique effervescente est donc celle de choix dans notre étude dans un but de rapidité et d'efficacité.

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuconjugaison et la sulfoconjugaison. L'élimination est essentiellement urinaire et sa demi-vie est d'environ 2h.

En cas d'*insuffisance rénale sévère* (clairance de la créatine inférieure à 10ml/mn), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.

Son utilisation est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatocellulaire, d'intolérance au gluten et d'hypersensibilité au produit.

Le néfopam :

Son mécanisme d'action serait dû principalement à une action centrale prédominante sur l'inhibition de la recapture des monoamines comme la dopamine, la noradrénaline et la sérotonine au niveau des synaptosomes situés au niveau du noyau raphé médian et de la

corne postérieure. Il appartient à ce titre, à la classe II des paliers de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et se définit par une action centrale non morphinique. La posologie recommandée est de 20mg toutes les 6 heures. Il est classiquement administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Deux études se sont intéressées à son utilisation par voie orale. En 2001, Aymard⁽⁷⁹⁾, à l'hôpital Bicêtre, s'intéresse aux propriétés pharmacocinétiques en fonction de la voie d'administration (per os ou intraveineuse) chez 24 volontaires sains. Le desmethyl-nefopam, métabolite du néfopam, atteint des concentrations sériques plus élevées et à un pic sérique plus précoce lorsque le néfopam est administré per os. En 2003, Chawla⁽⁸⁰⁾ s'intéresse aux différences pharmacocinétiques entre les énantiomères du néfopam et de ses métabolites. De la même façon, la précocité du pic et la concentration des métabolites sont meilleurs après l'administration, per os, du nefopam. Le nefopam ne provoque ni accoutumance, ni dépendance, ni phénomène de sevrage. Après administration, le pic plasmatique se situe vers une heure. Sa demi-vie est de 5 heures.

Son utilisation est contre indiquée en cas de convulsions ou antécédents de troubles convulsifs, de risques de rétention urinaire liés à des troubles urétroprostatiques, de risque de glaucome par fermeture de l'angle et pour les enfants de moins de 15 ans (en l'absence d'étude clinique).

Les antalgiques opioïdes

La morphine :

C'est l'antalgique⁽⁸¹⁾ de pallier III par excellence de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Son action principale se fait sur les récepteurs opioïdes de type μ (et dans une moindre mesure sur les récepteurs δ et κ). Elle a une action à la fois périphérique au niveau des fibres A δ et C (lors de l'inflammation) et médullaire par dépression de la transmission du message nociceptif par une action présynaptique. Dès les doses thérapeutiques, elle exerce une action dépressive sur les centres respiratoires et de la toux.

Lors du premier passage hépatique, la morphine est métabolisée selon trois voies : glucuro-conjugaison (morphine-3-glucuronide et morphine-6-glucuronide) ; sulfo-conjugaison et N-déméthylation (Normorphine). La morphine 6 glucuronide a une action antalgique plus marquée que celle de la morphine. L'élimination des dérivés glucuronoconjugés se fait essentiellement par voie urinaire, donc en cas d'insuffisance rénale les effets secondaires seront accrus.

De ces propriétés pharmacologiques découlent de nombreuses contre-indications. Ainsi l'insuffisance respiratoire décompensée (en l'absence de ventilation mécanique), l'insuffisance hépato-cellulaire sévère (avec encéphalopathie), les traumatismes crâniens récents, l'hypertension intracrânienne et l'épilepsie non contrôlée sont des contre indications absolues à l'utilisation de la morphine. De même elle ne peut être utilisée chez une femme qui allaite du fait du passage dans le lait maternel.

Les effets indésirables les plus fréquents, aux doses habituelles, sont la constipation, la somnolence et les nausées-vomissements. Ces effets secondaires prévisibles sont à anticiper dès l'instauration du traitement même si certains d'entre eux sont réversibles (nausées vomissements notamment).

De façon moins systématique, il peut y avoir une confusion, une sédation, une excitation et des cauchemars. La dépendance psychique est exceptionnelle lors du traitement de la douleur.

Le syndrome de sevrage, à l'arrêt brutal du médicament, peut se traduire par des bâillements, de l'anxiété, une irritabilité, une insomnie, des frissons, une mydriase, des bouffées de chaleur, des nausées et vomissements, des douleurs abdominales.

Lors d'un surdosage, la somnolence constitue un signe d'appel précoce de l'apparition d'une décompensation respiratoire. Myosis extrême, hypotension, hypothermie, coma sont également observés.

La surveillance de la morphine se fait par l'échelle de sédation. En cas de surdosage et donc d'échelle de sédation supérieure à 2, il faut impérativement arrêter la morphine, mettre le

patient sous oxygène (oxygénation au masque), antagoniser l'action de la morphine par l'injection de l'antidote à savoir la naloxone ou NARCAN® (0,4mg dilué dans 10ml de chlorure de sodium à 0,9%) : 1ml/minute jusqu'à l'obtention d'une fréquence respiratoire supérieure à 10 par minute.

La titration, à savoir l'administration séquencée de morphine (toutes les 5 à 10 minutes), permet d'adapter la dose de morphine tout en évitant le surdosage. Le but est d'obtenir une intensité douloureuse inférieure à 4. Une fois la titration effectuée et l'analgésie obtenue, il faut mettre en place une dose d'entretien et poursuivre la surveillance clinique.

Le délai d'apparition de l'effet antalgique de la morphine est de 15 minutes et sa durée d'action est de 4 heures.

Pallier I	Douleur faible 1<EVA<4	paracétamol aspirine – AINS
Pallier II	Douleur moyenne 4<EVA<7	codéine ± paracétamol dextropropoxyphène + paracétamol dihydrocodéine chlorhydrate de tramadol
Pallier III	Douleur sévère 7<EVA<10	nalbuphine morphine et dérivés

Classification des antalgiques (OMS)

Le Mélange Equimoléculaire Oxygène – Protoxyde d'Azote (MEOPA) :

Sa découverte est ancienne (XVIII^e siècle). Il aurait une action agoniste au niveau des récepteurs opiacés^(82 83). L'absorption comme l'élimination du protoxyde d'azote (N₂O) par voie pulmonaire est très rapide (3 minutes) en raison de sa faible solubilité dans le sang et les tissus. Cette propriété explique la rapidité de son effet antalgique, et la rapidité du retour à l'état initial à l'arrêt de l'inhalation^(84 85 86).

Les contre-indications du MEOPA sont les suivantes :

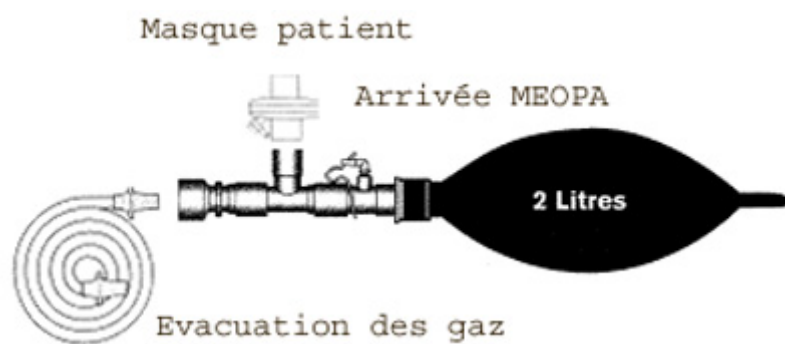
- pneumothorax, pneumomédiastin, emphysème, embolie gazeuse, pneumopéritoine, occlusion digestive, accident de plongée : du fait de la diffusion du gaz dans les espaces aériens ;
- absence de coopération du patient (du fait de la nécessité de l'auto-inhalation), hypertension intra-crânienne ;
- traumatisme facial intéressant la zone d'application du masque.

Le protoxyde d'azote, à une concentration de 50% dans la fraction inspirée, possède un effet analgésique, avec diminution du seuil de perception de différents stimuli douloureux.

A cette concentration, le protoxyde d'azote ne possède pas d'effet anesthésique. Il entraîne un état de sédation consciente : le patient est relaxé, détendu avec une attitude détachée de l'environnement.

Afin d'obtenir l'adhésion et la coopération du patient, il faut lui expliquer le but mais aussi les modalités et les effets secondaires éventuels. Le mélange est administré au moyen d'un masque facial adapté à la morphologie du patient, équipé soit d'une valve auto-déclenchante, soit d'une valve anti-retour. La préférence est donnée à l'auto-administration.

Le débit du mélange est déterminé par la ventilation spontanée du patient. L'efficacité antalgique du mélange se manifeste pleinement après 3 minutes d'inhalation. La durée de l'inhalation du mélange est liée à la durée de l'acte concerné et ne doit pas dépasser 60 minutes en continu.



Montage du circuit d'administration du MEOPA

Source : Intersurgical®



Circuit complet d'administration de MEOPA

Source : Service d'accueil des urgences – Hôpital Henri Mondor (Créteil)



Auto-inhalation de MEOPA

Source : Service d'accueil des urgences – Hôpital Henri Mondor (Créteil)

Cette administration nécessite une surveillance continue (maintien du contact verbal avec le patient, vérification de l'absence d'apparition de vomissements et d'accès de cyanose), par une personne se consacrant exclusivement à cette tâche. Elle doit être immédiatement interrompue en cas d'apparition d'effet indésirable « majeur » à savoir perte de contact verbal, cyanose, vomissements. Les mesures adaptées à la situation clinique seront entreprises.

Certains effets indésirables dits « mineurs » peuvent survenir au cours du traitement : euphorie, rêves, paresthésies, approfondissement de la sédation, sensation vertigineuse, nausées, modification des perceptions sensorielles, angoisse et agitation. Ils sont réversibles dès l'arrêt de l'inhalation.

Notre hôpital étant centre de référence pour la drépanocytose, nous sommes fréquemment amené à prendre en charge des patients présentant des épisodes vaso-occlusifs très douloureux. L'intensité des douleurs, la difficulté à les soulager a permis d'avoir une réflexion sur le protocole d'antalgie utilisé actuellement.

Aussi avons-nous conçu un nouveau protocole que nous venons de déposer en vue de l'obtention d'un projet hospitalier de recherche clinique. Nous exposerons ici les résultats de l'étude de faisabilité.

V. PROTOCOLE D'ANTALGIE INITIALE D'UNE CRISE VASO-OCCLUSIVE AUX URGENCES : UNE ETUDE DE FAISABILITE

5.1. CONTEXTE :

La prise en charge des crises vaso-occlusives repose sur l'hydratation, le recours à la morphine et/ou au paracétamol selon la valeur de l'intensité douloureuse recueillie à l'arrivée du malade et l'oxygénothérapie le cas échéant. Cette attitude bien connue des urgentistes connaît néanmoins quelques écueils :

le temps de pose d'une voie veineuse parfois long du fait du capital veineux réduit chez ce type de patient,

le temps de préparation de la morphine, incompressible, nécessitant notamment l'ouverture du coffre à stupéfiants ; cette étape rallongeant la préparation d'un antalgique injectable simple.

Ainsi, le temps minimal avant le premier bolus de morphine est-il d'au moins 20 minutes.

Dans un souci d'efficacité, nous nous sommes posés la question, non pas de raccourcir ce délai car cette problématique semble difficile à résoudre, mais d'optimiser l'antalgie initiale de ces patients aux intensités douloureuses élevées.

Au cours de cette réflexion, plusieurs axes nous sont apparus intéressants :

l'introduction d'emblée d'une antalgie faisant appel à plusieurs paliers antalgiques

indépendamment de l'existence d'une voie veineuse,

l'utilisation du mélange équimoléculaire oxygène – protoxyde d'azote (MEOPA) pendant la mise en place de la voie veineuse périphérique,

l'injection du premier bolus de morphine avant la fin de l'inhalation du MEOPA afin de soulager, au plus vite, le patient.

Nous avons donc écrit un protocole d'antalgie sous forme d'une étude de faisabilité dont cette thèse fait l'objet en vue d'une étude randomisée.

La séquence du protocole sera détaillée ultérieurement mais de façon synthétique, elle se décline comme suit :

le premier temps antalgique comprend l'ingestion d'un gramme de paracétamol effervescent et d'une ampoule de 20 milligrammes de néfopam sur un sucre ; temps pendant lequel le matériel nécessaire à la pose d'une voie veineuse est préparé ;

dans un **second temps**, le patient inhale du MEOPA (auto-administration), lui apportant une antalgie rapide (délai d'action de 3 minutes). Il bénéficie durant cette inhalation de la pose de la voie d'abord qui peut prendre du temps ; l'inhalation de MEOPA ne dépassant pas comme le recommande l'autorisation de mise sur le marché une heure en continue ;

le troisième temps est l'injection d'un premier bolus de morphine de trois milligrammes, cinq minutes avant la fin de l'inhalation et ce quelle que soit l'intensité douloureuse du patient à cette étape de la prise en charge ;

le dernier temps comprend l'injection systématique d'un nouveau bolus de trois milligrammes de morphine, dix minutes après le premier bolus, soit cinq minutes après l'arrêt du mélange protoxyde d'azote-oxygène indépendamment du chiffre d'ENS recueilli. La titration par morphine dépend du chiffre d'intensité douloureuse au terme de cette séquence.

5.2. MATERIELS ET METHODES :

Type d'étude

Il s'agit d'une étude de faisabilité de type prospective ouverte non comparative avec bénéfice direct se déroulant dans le service d'accueil des urgences de l'hôpital Henri Mondor à Créteil (94) entre le 18/10/2006 et le 25/10/2006.

Nous avons pris des patients drépanocytaires ne présentant aucune contre-indication clinique à l'utilisation des différentes molécules, ni critère clinique de complication de leur

crise vaso-occlusive. Après explications, les patients ici décrits ont bien voulu participer à notre étude.

Arguments en faveur d'une CVO compliquée :

<i>température tympanique $\geq 38^{\circ}\text{C}$,</i>	<i>troubles de la conscience,</i>
<i>suspicion de grossesse ou grossesse avérée,</i>	<i>convulsion,</i>
<i>syndrome thoracique aigu,</i>	<i>priapisme,</i>
<i>saturation périphérique en air ambiant à l'oxymètre de pouls $< 92\%$,</i>	<i>hospitalisation pour CVO datant de moins de 10 jours.</i>
<i>accident vasculaire cérébral,</i>	

Contre-indication de l'emploi de l'un des produits inclus dans le protocole thérapeutique :

mélange équimoléculaire oxygène – protoxyde d'azote

<i>participation antérieure au protocole,</i>	<i>pneumopéritoine,</i>
<i>prise de benzodiazépines, neuroleptiques ou morphiniques, ou tout autre médicament pouvant approfondir la sédation,</i>	<i>occlusion digestive</i>
<i>refus ou absence de coopération,</i>	<i>bulles d'emphysème,</i>
<i>hypertension intracrânienne,</i>	<i>embolie gazeuse,</i>
<i>pneumothorax,</i>	<i>accident de plongée,</i>
<i>pneumomédiastin,</i>	<i>distension gazeuse abdominale,</i>
<i>néfopam</i>	<i>temps d'inhalation supérieur à une heure (exclusion secondaire).</i>

risque de rétention aiguë d'urine due à des troubles uréthro-prostatiques et glaucome, convulsions ou antécédents convulsifs.

paracétamol

hypersensibilité au paracétamol, insuffisance hépatocellulaire, intolérance au gluten.

morphine

<i>insuffisance respiratoire décompensée,</i>	<i>insuffisance hépatocellulaire sévère,</i>
<i>traumatisme crânien en aigu,</i>	<i>hypertension intracrânienne,</i>
<i>épilepsie non contrôlée,</i>	<i>utilisation de buprénorphine, nalbuphine.</i>
<i>allaitement maternel,</i>	

Description de l'étude

Chaque patient ici décrit a été pris en charge par le même médecin.

La prise en charge des patients participant à cette étude s'est déroulée dans des locaux adaptés à l'utilisation du MEOPA (modalité de stockage en accord avec les recommandations en vigueur, fenêtre pour l'évacuation du gaz) et permettant une surveillance clinique et paraclinique permanente du patient (monitoring : fréquence cardiaque, oxymétrie de pouls, pression artérielle, fréquence respiratoire).

Une fois le patient installé, ce dernier reçoit un gramme de paracétamol effervescent suivi d'une ampoule de 20mg de néfopam (ou ACUPAN®) sur un sucre. Secondairement il bénéficie d'une auto-inhalation de MEOPA au moyen d'un masque adapté à sa morphologie, avec valve anti-retour et ballon auto remplisseur, au débit initial de 9 litres/minute avec adaptation secondaire selon ses besoins ventilatoires.

Durant toute la période de l'inhalation, le contact verbal est maintenu. Un relevé séquentiel des données paracliniques est effectué toutes les 5 minutes en précisant : l'intensité douloureuse (ENS), la valeur de l'échelle de sédation (EDS), la fréquence cardiaque, la pression artérielle non invasive, la saturation en oxygène (par oxymétrie de pouls), la fréquence respiratoire.

Le temps d'inhalation est déterminé par le temps nécessaire à la mise en place de la voie veineuse et à la préparation de la morphine injectable, sans dépasser une heure d'inhalation continue (conformément à l'AMM du produit).

Les événements indésirables amenant à l'arrêt du MEOPA sont les suivants :

perte de contact verbal,
échelle de sédation supérieure à 1,
cyanose,
vomissements.

Le cas échéant, les mesures adaptées à l'état clinique du patient seront conduites par le personnel soignant.

Les effets indésirables mineurs (nausées, euphorie, angoisse, agitation, rêves, paresthésies, modification des perceptions sensorielles, sensation vertigineuse) sont consignés sur la feuille de recueil. Ils ne contre-indiquent en rien l'utilisation du MEOPA mais, selon leur intensité, le médecin pourra décider d'interrompre l'inhalation.

Une fois la voie veineuse mise en place, le patient bénéficie d'un premier bolus de morphine de trois milligrammes indépendamment de son chiffre d'intensité douloureuse. L'inhalation est stoppée 5 minutes après ce bolus avec un relais par oxygénothérapie aux lunettes à raison de 4 litres/minute. Un nouveau bolus de trois milligrammes est administré 5 minutes après l'arrêt du MEOPA.

DEROULEMENT PRATIQUE DE L'ETUDE :

Arrivée du patient drépanocytaire au service des urgences
 Diagnostic de crise vaso-occlusive osseuse non compliquée
 Vérification des critères d'inclusion et d'exclusion- Recueil oral du consentement du patient
 Mise en conditions du patient : déshabillage, scope

THERAPEUTIQUES		VARIABLES RECUEILLIES
Inclusion du patient	Fréquence cardiaque (FC), Pression artérielle (PA), Température,(T), Fréquence respiratoire (FR),	Saturométrie en air ambiant (Sat), E.N.S.* E.D.S.**
Administration per os : Paracétamol effervescent : 1 gramme per os Nefopam : 20mg sur un sucre Auto-inhalation du MEOPA au débit initial de 9 litres/minute avec adaptation secondaire Pose d'une voie veineuse d'abord avec réalisation du bilan biologique*** : Plasmalyte G5 % : 1 500 ml/24 heures Préparation de la morphine : une ampoule de dix milligrammes dans dix millilitres d'eau pour préparation injectable (EPPI)	Maintien permanent du contact verbal avec le patient lors de l'inhalation du MEOPA Mesure ENS et EDS/ cinq minutes. Surveillance scopique des paramètres vitaux toutes les 5 minutes (FC, PA, FR, Sat). Suivi des modifications du débit d'inhalation toutes les 5 minutes.	
Bolus de morphine de trois milligrammes en IVL, Arrêt de l'inhalation de MEOPA, 5 minutes après le 1 ^{er} bolus de morphine. Oxygénothérapie (lunettes nasales) à raison de 4 litres/minute 2 ^e bolus de morphine de trois milligrammes, 10 minutes après le 1 ^{er} en systématique puis en fonction de l'ENS (titration)	Mesure ENS, EDS PA, FC, FR, Sat / 5min Durée d'inhalation du MEOPA Réalisation d'un électrocardiogramme (ECG)	
Titration morphine : trois mg/10 minutes jusqu'à ENS <4 SAP**** de morphine un mg/heure si nécessité jugée par le clinicien.	Mesure TA, FC, Sat, ENS, EDS, FR toutes les 10 minutes jusqu'à ENS < 3	
Surveillance aux urgences Décision d'orientation du patient hospitalisation dans service clinique ou sortie éventuelle Prescriptions à l'orientation du patient en hospitalisation : Foldine 10mg/j ; Duphalac : 2/j ; Eau de vichy 500ml/jour Poursuite du traitement habituel (Hydréa., ...)	Consommation de morphine ENS, EDS, TA, FC, FR, Sat /60 minutes si ENS < 4, après la phase de titration. Satisfaction du patient. Satisfaction du clinicien.	

* : Echelle Numérique Simplifiée ; ** : Echelle de Sédation ; *** : Bilan biologique réalisé : Numération Formule Sanguine, ionogramme sanguin, urée, créatinémie, LDH, bilan hépatique complet, gaz du sang (si saturation < 92% AA ou si douleur thoracique).

**** : Seringue Auto Pousseuse

5.3. RESULTATS :

Nous avons conduit cette étude sur une période d'une semaine du 18 octobre au 25 octobre 2006, au cours de laquelle 5 patients ont été inclus ; seuls 4 patients seront retenus en terme d'étude de faisabilité car le patient numéro 5 ne consultait pas pour crise vaso-occlusive. Toutefois, nous avons tenu à décrire ici ce patient présentant une douleur chronique.

POPULATION :

4 patients drépanocytaires sont inclus dans l'étude (2 hommes et 2 femmes). L'âge moyen est de 23,75 ans (21 et 25 ans pour les extrêmes). Ils présentent tous une crise vaso-occlusive ostéo-articulaire simple à leur arrivée. L'évaluation de l'échelle numérique simple faite à l'arrivée du patient retrouve des valeurs entre 5 et 9 (moyenne : 6,5).

Nous allons ici détailler chaque patient inclus et y apporter des commentaires dans un second temps, lors de la discussion.

Patient numéro 1

Il s'agit d'un homme âgé de 21 ans présentant une crise vaso-occlusive au niveau de son bras et de sa jambe gauches depuis 4 jours, douleurs pour lesquelles le paracétamol et le dextropropoxyphène se sont avérés inefficaces au domicile.

A son arrivée, l'intensité douloureuse est de 5. Le début effectif de la prise en charge, telle que nous l'étudions ici, commence 53 minutes après son inscription administrative à l'accueil des urgences. Il s'agit du temps nécessaire à la prise en charge par l'infirmière d'accueil et d'orientation, à l'installation en salle d'examen, au recueil du consentement oral du patient, après vérification que ce dernier ne présente aucun critère de gravité de cette crise.

Le patient bénéficie de l'administration d'un gramme de paracétamol effervescent et de 20 milligrammes de néfopam sur un sucre puis de l'inhalation de MEOPA au débit de 9 litres/minute (sans nécessité de modifier ce débit) conformément au protocole.

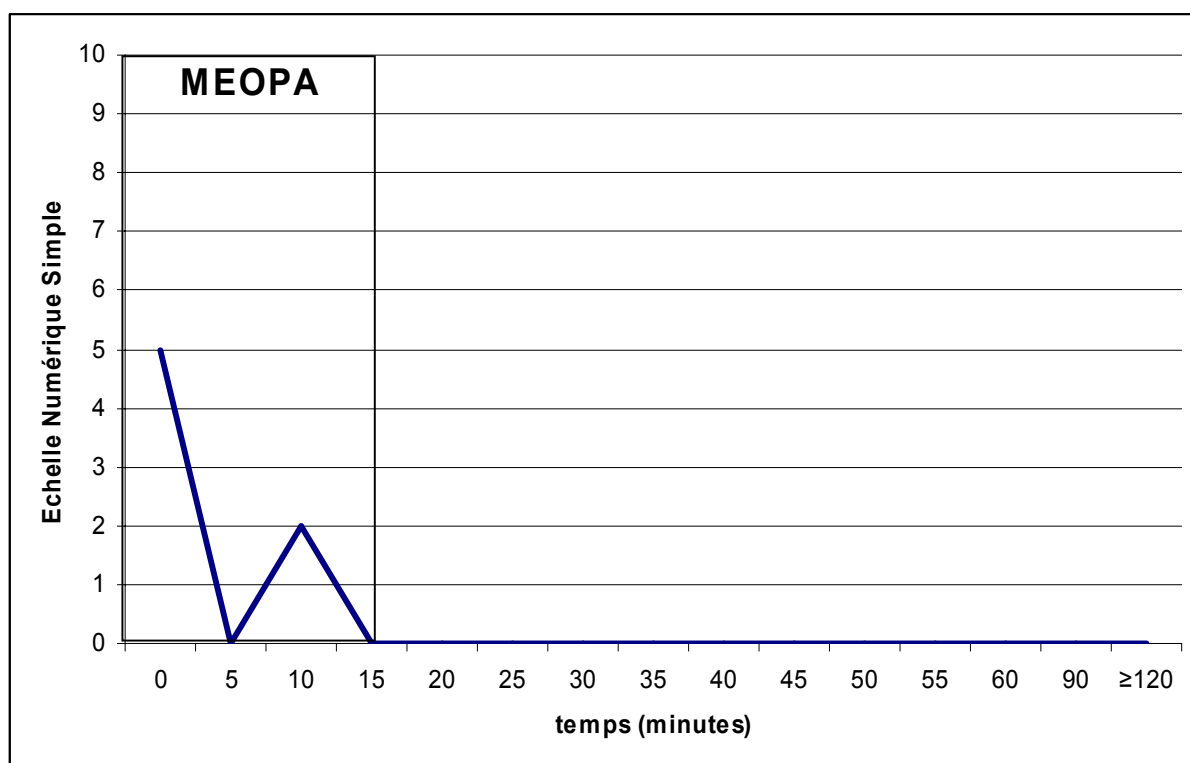
Aucun évènement indésirable de type cyanose, vomissements, perte de contact ou échelle de sédation supérieure à 1 n'est noté au cours de l'inhalation. Après 5 minutes d'inhalation, l'intensité douloureuse est nulle.

Le premier bolus de morphine est administré à la quatrième minute d'inhalation ; la voie veineuse ayant été rapide à obtenir. La durée totale d'inhalation est de 14 minutes. Un nouveau bolus de trois milligrammes est administré 5 minutes après la fin de l'inhalation, à la dix neuvième minute.

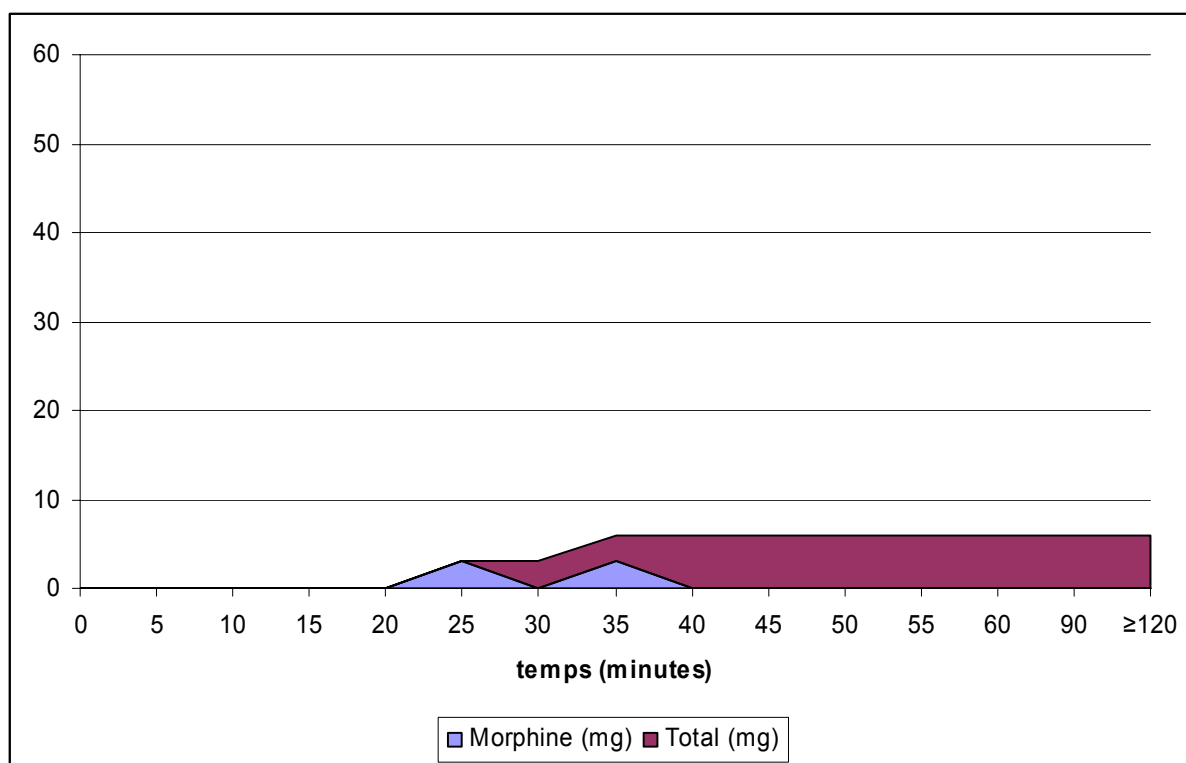
L'échelle de sédation du patient reste nulle tout au long de son séjour aux urgences.

Il est ensuite pris en charge dans le service d'hospitalisation de courte durée. Il ne reçoit aucune nouvelle injection de morphine.

Il ressort le lendemain au domicile soit une durée de séjour d'une journée.
Un mois après, par contact téléphonique, le patient se dit toujours « *très satisfait* » comme il l'avait déclaré juste après sa prise en charge aux urgences. Il n'a pas présenté de récurrence de sa douleur après sa sortie.



Suivi de l'ENS du patient n°1



Suivi de la consommation de morphine du patient n°1

Feuille de recueils de données complète en Annexe

Patient numéro 2

Il s'agit d'une femme de 24 ans. Elle présente depuis trois jours des douleurs rachidiennes, traitées au domicile par des anti-inflammatoires non stéroïdiens, du paracétamol et du dextropropoxyphène. Son intensité douloureuse est à 6 à l'arrivée aux urgences. Après son installation en salle d'examen (déshabillage, recueil des constantes vitales et du consentement oral), la patiente reçoit, 92 minutes après son inscription, un gramme de paracétamol effervescent et une ampoule de néfopam de 20mg sur un sucre conformément à l'étude de faisabilité. Immédiatement après, l'inhalation de MEOPA débute à 9 litres par minute. Du fait de sa ventilation spontanée, la patiente nécessite une adaptation du débit d'inhalation à la 10^{ème} minute : besoin d'augmenter le débit à 12 litres par minute jusqu'à la fin.

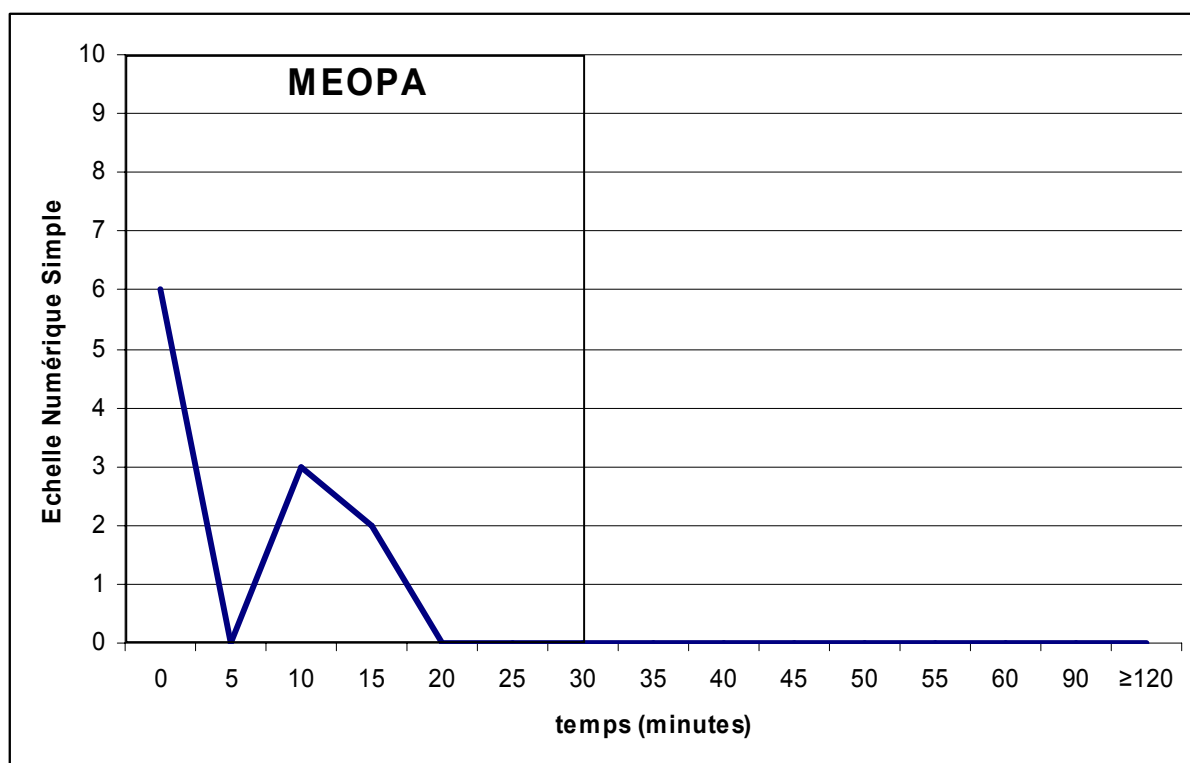
Après cinq minutes d'inhalation, l'intensité douloureuse donnée par la patiente est nulle et se maintient jusqu'à l'arrêt du mélange protoxyde d'azote-oxygène.

Le temps d'inhalation est de 35 minutes, la difficulté à trouver une voie veineuse périphérique étant réelle chez cette patiente. Au cours de l'inhalation, la patiente présente une certaine euphorie avec une discrète modification de ses perceptions sensorielles (impression de rêver). Ces effets « indésirables » ne nécessitent pas l'arrêt prématuré de l'inhalation.

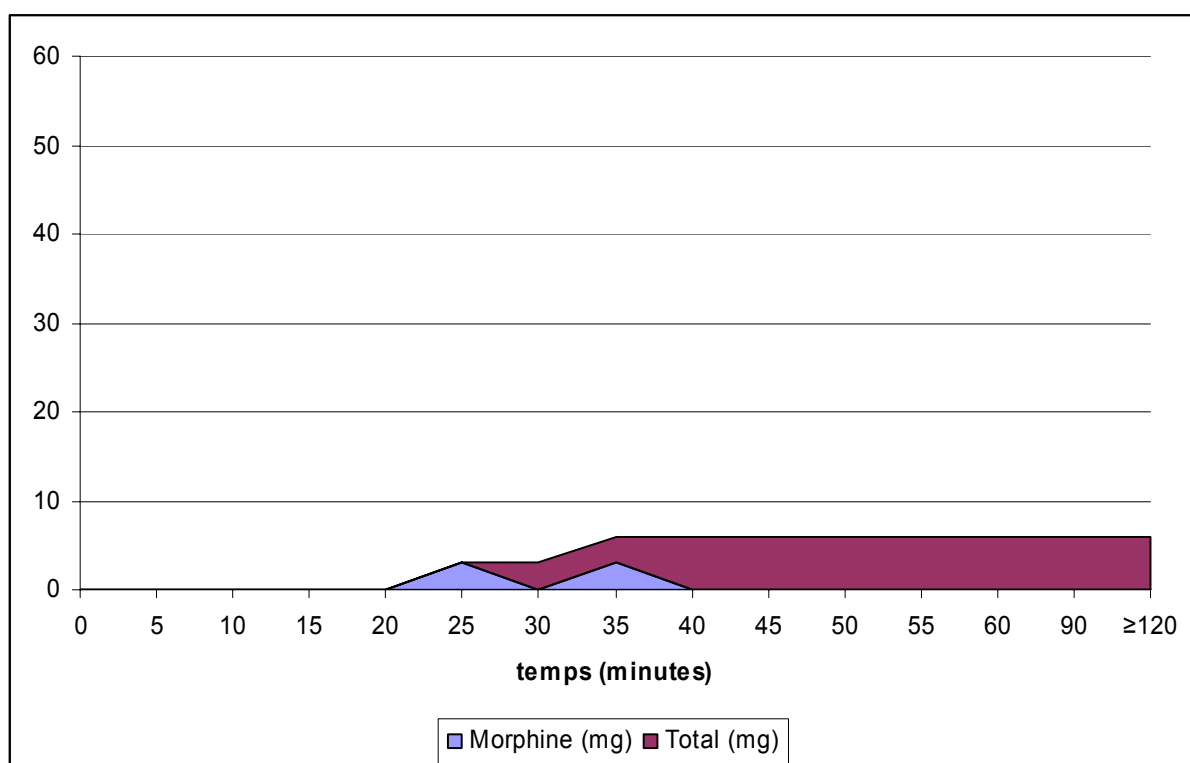
Elle reçoit 2 bolus de trois milligrammes de morphine, conformément au protocole (cinq minutes avant et cinq minutes après la fin de l'inhalation). L'échelle numérique simple reste à zéro durant tout son séjour aux urgences. Il n'y a pas nécessité de réaliser de nouvelle injection de morphine aux urgences. A l'issue de son passage aux urgences, la patiente se dit « *très satisfaite* » de cette nouvelle prise en charge.

Elle est ensuite prise en charge dans le service d'hospitalisation de courte durée pendant une nuit puis est transférée dans le service de médecine interne. La durée totale de séjour de cette patiente, à l'hôpital, est de 3 jours.

Un mois après, la patiente se dit toujours « *très satisfaite* » et désirerait retrouver la même prise en charge lors de sa prochaine crise vaso-occlusive.



Suivi de l'ENS du patient n°2



Suivi de la consommation de morphine du patient n°2

Feuille de recueils de données complète en Annexe

Patient numéro 3 :

Il s'agit d'une femme de 25 ans. Elle présente des douleurs des deux jambes depuis le matin même. Elle se présente avec une intensité douloureuse de 9, sans avoir pris aucun

antalgique au préalable. Le délai de prise en charge est, devant cette douleur, très rapide : 11 minutes.

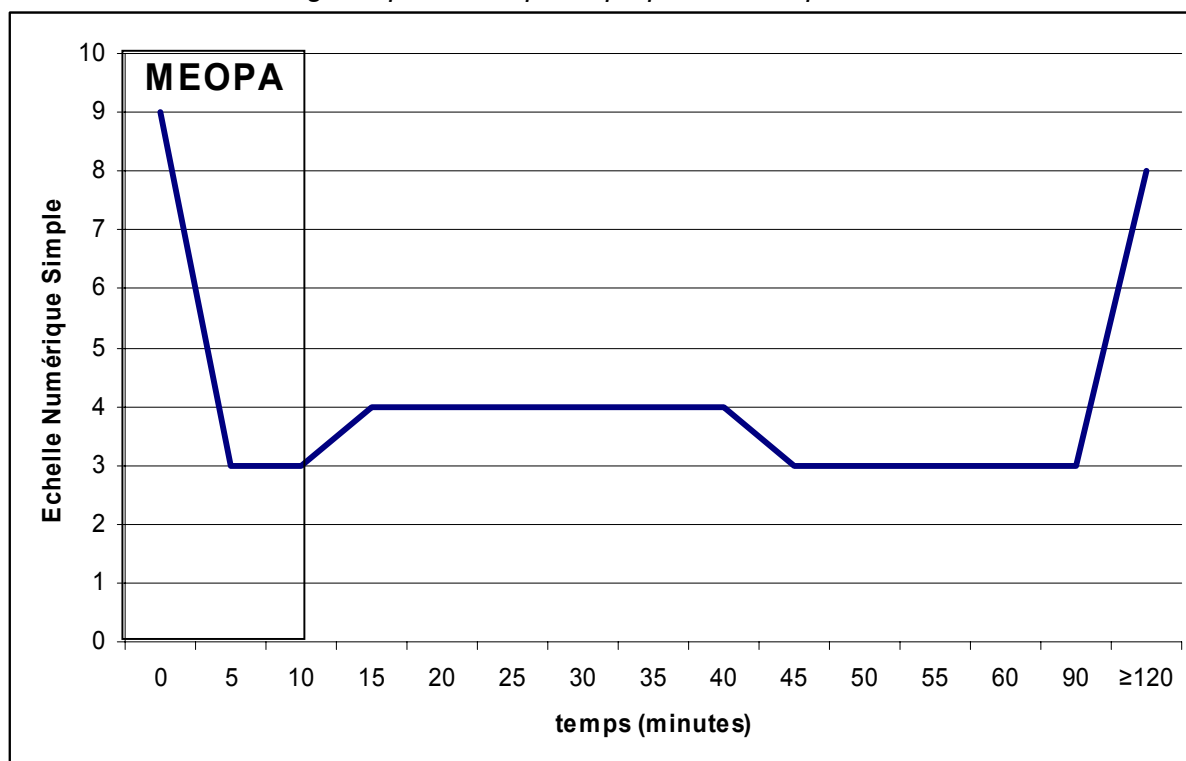
Elle reçoit un gramme de paracétamol effervescent et une ampoule de 20 milligrammes de néfopam sur un sucre puis immédiatement après, l'inhalation de MEOPA au débit de 9 litres par minute commence. Le débit restera constant tout au long de l'inhalation. Aucun effet indésirable n'est à décrire sous MEOPA.

L'intensité douloureuse, 5 minutes après le début de l'inhalation, diminue à 3 ; la durée d'inhalation de MEOPA étant de 12 minutes. Le premier bolus de trois milligrammes de morphine a lieu au bout de 7 minutes. L'échelle numérique simple est à 3 pendant 10 minutes puis remonte à 4. Des bolus de trois milligrammes toutes les 10 minutes sont nécessaires pendant une heure, l'intensité douloureuse se maintenant à 4.

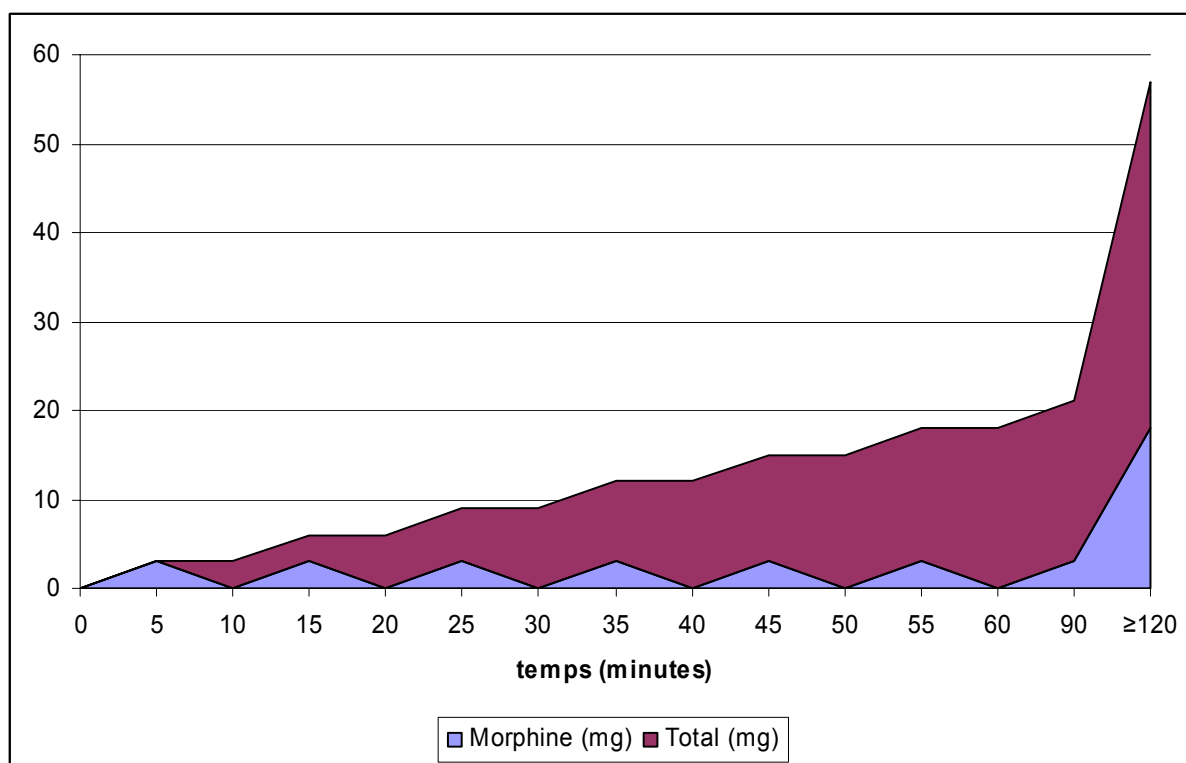
La dose totale de morphine nécessaire à l'obtention d'une intensité douloureuse inférieure à 4 est de dix huit milligrammes (soit 6 bolus). La patiente se dit « *très satisfaite* » de cette nouvelle prise en charge, malgré l'intensité douloureuse non nulle à l'issue de son passage dans le service.

Deux heures après le début de sa prise en charge, elle est hospitalisée en Unité d'Hospitalisation de Courte Durée (UHCD) pour la nuit. Il y a une récurrence de la douleur, avec une intensité à 8 après deux heures au service UHCD. Une titration morphinique est effectuée avec 4 bolus de 3 milligrammes toutes les 15 minutes (protocole de titration en morphine, du service, en annexe). La patiente reçoit ensuite de la morphine à la seringue électrique au débit de un mg/heure. Deux heures après, elle reçoit un nouveau bolus de trois milligrammes sans qu'apparaisse dans la surveillance infirmière de valeur d'échelle numérique simple (ENS). De nouveau, 4 heures après, elle reçoit un bolus de 5 milligrammes pour une intensité douloureuse à 7. L'évaluation de l'échelle numérique simple est ensuite inférieure à 3 et ne nécessitera pas de nouvelle titration. La patiente est transférée, le matin, dans le service de médecine interne pour une durée de 12 jours.

Un mois après, la patiente se dit « *satisfaite* ». Elle trouve que cette nouvelle séquence d'administration « *soulage un peu le temps de préparer la morphine* ».



Suivi de l'ENS du patient n°3



Suivi de la consommation de morphine du patient n°3

Feuille de recueils de données complète en Annexe

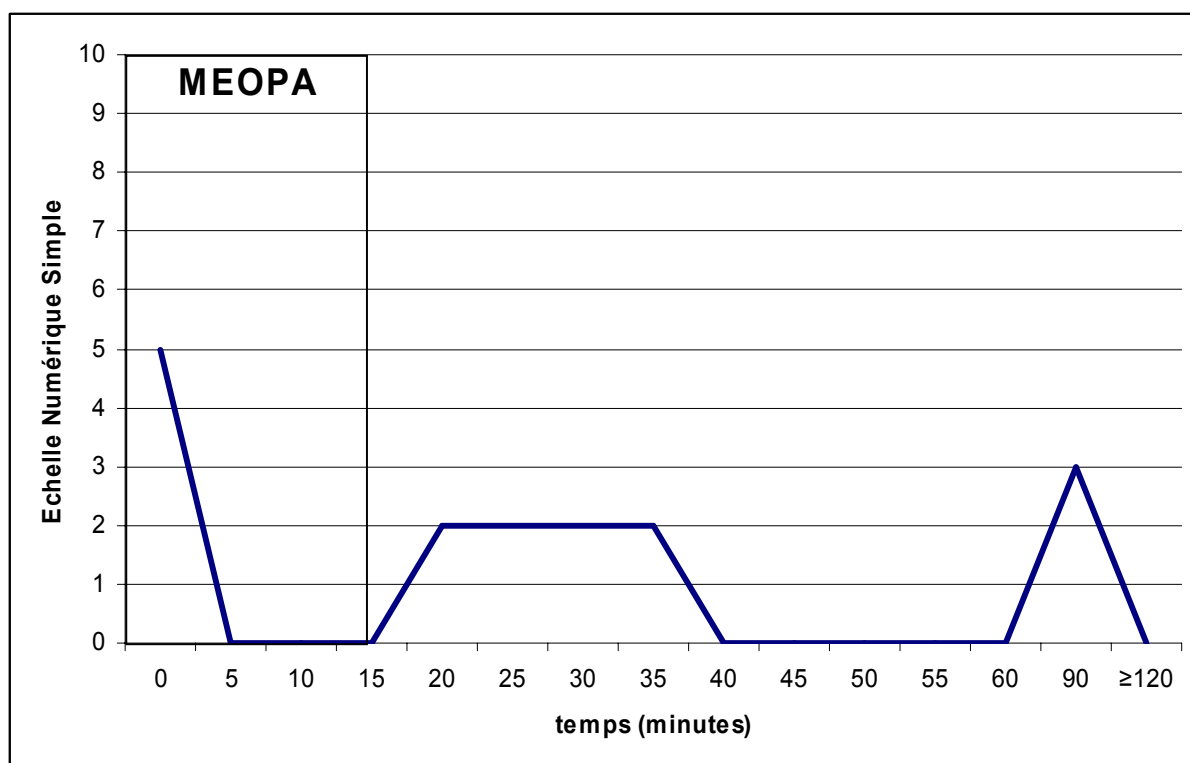
Patient numéro 4 :

Il s'agit d'un homme de 25 ans. Il présente des douleurs des 4 membres et du rachis 3 heures avant la consultation. L'Effergal codéiné® pris au domicile n'a pas eu d'effet. Son ENS à l'arrivée est à 6.

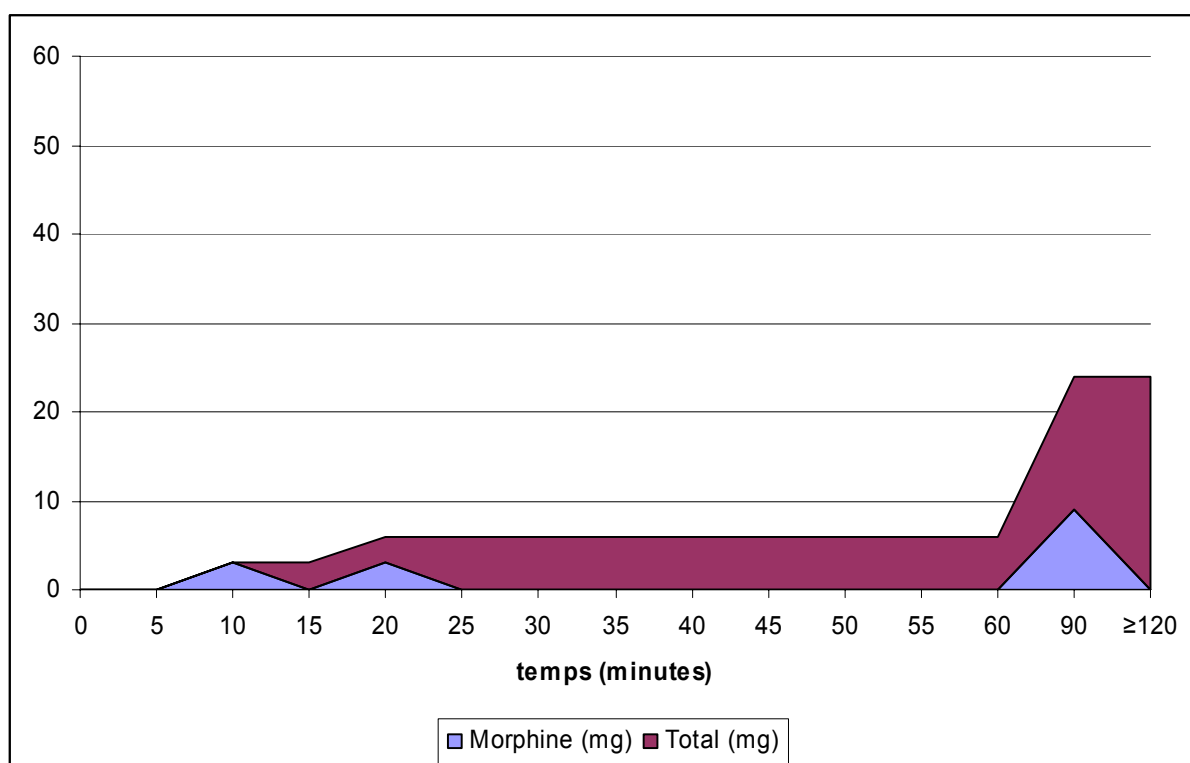
Une demi-heure après son arrivée, il reçoit la séquence paracétamol effervescent un gramme suivi d'une ampoule (20mg) de néfopam sur un sucre et immédiatement après, inhalation de MEOPA débutée et maintenue à 9 litres/minute (débit inchangé au cours de la prise en charge). Dès la cinquième minute d'inhalation, l'intensité douloureuse relevée est à zéro.

Le patient reçoit les deux bolus de trois milligrammes de morphine à 10 minutes d'intervalle et ne nécessite pas de nouveau bolus car l'intensité douloureuse reste inférieure strictement à 3. Une heure trente après la fin de l'inhalation, il présente une récurrence douloureuse avec intensité douloureuse à 3 nécessitant de nouveau 3 bolus de morphine (neuf milligrammes au total). Le patient quitte le service d'accueil des urgences 4h30 après son arrivée, pour des raisons personnelles avec une intensité douloureuse nulle. Il ne se présente pas dans les jours qui suivent pour un nouvel accès douloureux.

Un mois après, le patient se dit « *très satisfait* ». Malgré sa sortie rapide des urgences, il n'a pas représenté de récurrence douloureuse.



Suivi de l'ENS du patient n°4



Suivi de la consommation de morphine du patient n°4

Feuille de recueils de données complète en Annexe

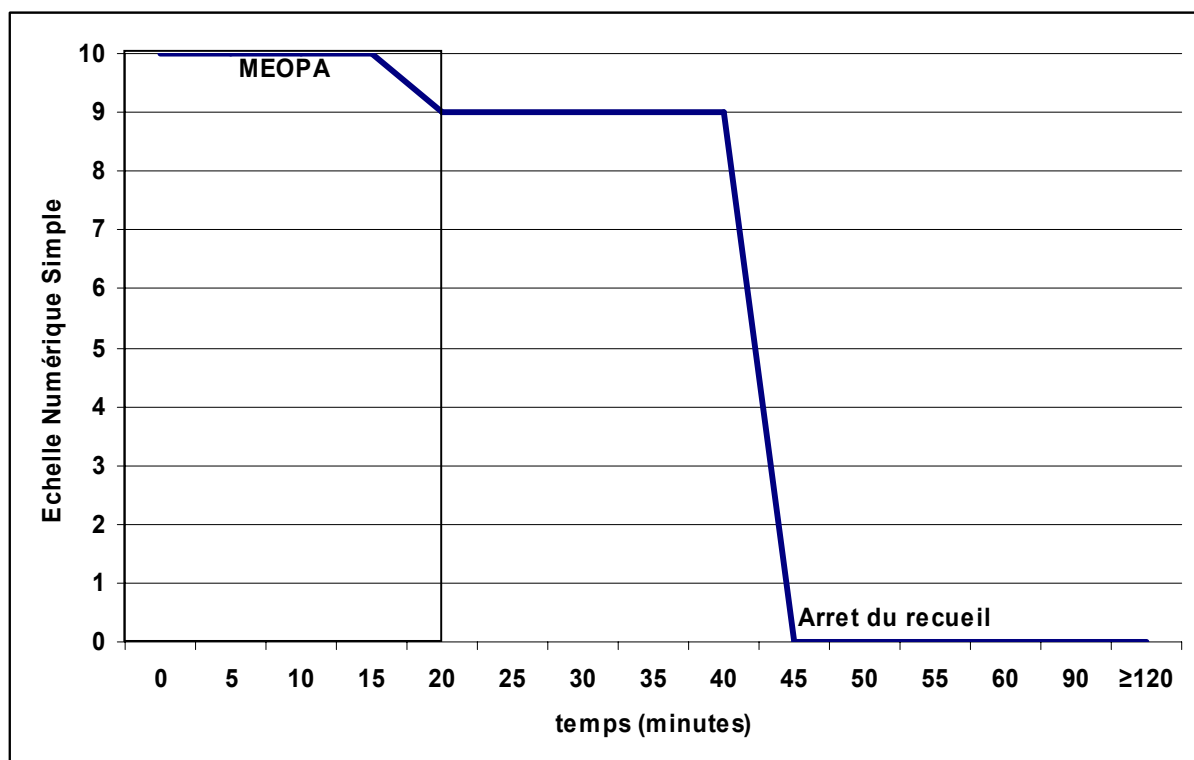
Patient numéro 5 :

Il s'agit d'un homme de 45 ans se présentant pour des douleurs sacrées depuis 5 jours avec une intensité douloureuse à 10. Le patient, drépanocytaire, est initialement inclus dans l'étude de faisabilité, le diagnostic le plus probable étant celui de crise vaso-occlusive ostéo-

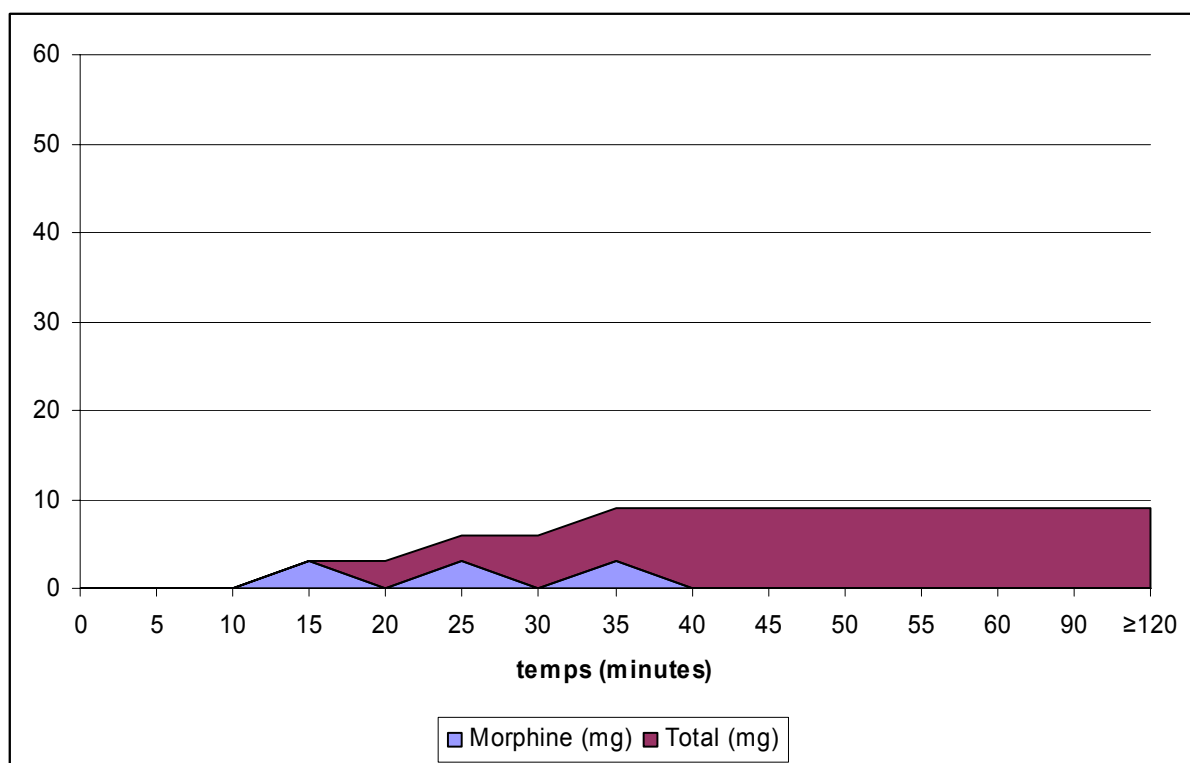
articulaire sacrée car le patient déclare que les douleurs sont identiques à ses douleurs de crise vaso-occlusive.

Il reçoit, 30 minutes après son inscription administrative à l'accueil, la séquence paracétamol effervescent, néfopam per os et inhalation de MEOPA au débit de 9 litres/minute. Durant les 20 minutes de l'inhalation, l'intensité douloureuse passe de 10 à 9. En dehors de l'apparition de rêves et de paresthésies, aucun effet indésirable n'est à noter.

Le premier bolus de morphine intervient 15 minutes après le début de l'inhalation. Une fois toutes les thérapeutiques mises en place, un interrogatoire plus approfondi du patient permet de corriger le diagnostic. Il s'avère que l'anamnèse du patient était difficile à retranscrire d'où l'erreur initiale de diagnostic porté. La douleur, initialement décrite par le patient comme ostéo-articulaire au niveau du sacrum, s'apparente à une sciatalgie. Cette dernière évolue depuis 5 mois et s'est récemment aggravée. Cette symptomatologie n'est pas celle pour laquelle notre étude a été conçue et de fait l'antalgie n'a pas été efficace sur ses douleurs : non diminution de l'intensité douloureuse après l'inhalation du mélange protoxyde d'azote-oxygène. Néanmoins, aucune conclusion ne peut être posée suite à cet essai.



Suivi de l'ENS du patient n°5



Suivi de la consommation de morphine du patient n°5

Feuille de recueils de données complète en Annexe

Le tableau suivant reprend les principaux résultats des 4 patients inclus dans cette étude de faisabilité concernant l'utilisation d'une nouvelle association antalgique dans la prise en charge des crises vaso-occlusives ostéo-articulaires à l'arrivée du patient aux urgences. Comme nous le voyons, il semble y avoir une baisse nette de l'intensité douloureuse dès la 5^e minute après le début de l'inhalation. Cette diminution semble se maintenir 10 minutes après l'arrêt de l'inhalation du MEOPA.

L'évaluation dans une étude ultérieure est indispensable pour confirmer ces résultats.

N° patient	Age / Sexe	ENS initiale	Délai d'installation (minutes)	ENS H+5min	Durée d'inhalation de MEOPA (minutes)	ENS 10min post MEOPA
1	21/M	5	53	0	14	0
2	24/F	6	92	0	31	0
3	25/F	9	11	3	12	4
4	25/M	6	31	0	14	2
Moyennes	23,75	6,5	46,75	0,75	17,75	1,5

Suivi de l'analgésie et de la consommation d'antalgiques

5.4. DISCUSSION :

Cette étude de faisabilité permet de faire plusieurs remarques :

A. Remarques sur la prise en charge individuelle des patients

La mise en route de ce nouveau schéma thérapeutique chez le **patient numéro 1** a été, pour nous, très riche d'enseignements. Suite à ce premier patient, la feuille de recueil de données a été complètement remaniée pour pouvoir être plus lisible et plus rapide à remplir. Elle devient aussi beaucoup plus exploitable lors de la reprise des dossiers.

Chez cette patiente, l'association paracétamol + néfopam + MEOPA s'est avérée efficace rapidement (intensité douloureuse nulle 5 minutes après le début de l'inhalation se maintenant à l'arrêt de l'inhalation). Cette rapidité d'action est imputable au MEOPA mais le fait que l'intensité douloureuse reste nulle à distance de l'inhalation est tout à fait inattendu. Usuellement, l'obtention d'une intensité douloureuse nulle dans un tel délai est rarissime. Cet élément explique, de fait, la faible quantité de morphine administrée à ce patient sur la totalité de sa prise en charge. De plus, le confort apporté au patient est capital. Il n'est cependant pas possible d'en tirer une quelconque conclusion : il s'agit d'une étude préliminaire, sans randomisation ni comparaison au protocole actuel. Il ne s'agit que d'une observation stricte.

Il semble que l'intensité douloureuse donnée par le patient alors qu'il inhale du MEOPA est valide puisque celle-ci est identique à distance de l'élimination du gaz.

Par ailleurs, ce patient n'a présenté aucun événement indésirable ni sous MEOPA, ni dans la suite de la prise en charge.

En ce qui concerne la **patiente numéro 2**, la première remarque à faire concerne le délai de prise en charge entre son inscription et sa prise en charge effective puisqu'il s'écoule 92 minutes avant qu'elle ne bénéficie du premier antalgique (paracétamol effervescent 1 gramme). Cet élément est très étonnant car le personnel tant médical que paramédical des urgences est très sensibilisé par le fait que ces patients algiques, car en crise, sont prioritaires pour être emmenés rapidement en zone de soins. Il est à noter que le flux de ce jour là était majeur et que l'attention du personnel n'a pas, a priori, été attirée par cette patiente. De plus, le délai est encore augmenté par le temps nécessaire à prévenir le praticien responsable du protocole et son arrivée effective auprès du patient. Dès maintenant, il faut impérativement sensibiliser fortement les équipes à la rapidité de prise en charge de ces patients très algiques. Les formations douleur en cours dans le service insistent sur ce point.

Le temps assez long d'inhalation du MEOPA (41 minutes) s'explique par le fait que la patiente avait un capital veineux pauvre. Toutefois, du fait du soulagement apporté par ce gaz (intensité douloureuse nulle à la cinquième minute d'inhalation), la pose de la voie d'abord a pu se faire dans des conditions optimales ce qui est foncièrement différent de notre expérience avec notre procédure d'antalgie actuelle.

Seuls quelques effets indésirables mineurs sont à noter sous MEOPA (rêves, modification des perceptions sensorielles). Malgré ces désagréments, la patiente interrogée par téléphone, 1 mois après, souhaiterait bénéficier des mêmes modalités thérapeutiques lors d'une prochaine crise vaso-occlusive ostéo-articulaire du fait du confort ressenti et ce de façon rapide. Le nombre de bolus de morphine nécessaire était d'ailleurs peu important : 2 bolus de trois milligrammes seulement ont suffi à obtenir une ENS à zéro.

La **patiente numéro 3** avait une ENS à 9 en arrivant aux urgences. Il s'agit, dans notre étude de faisabilité, de la patiente la plus algique. Contrairement à la patiente précédente, la prise en charge en terme de rapidité est nettement meilleure puisque le délai entre

l'inscription et l'administration du premier antalgique est de 11 minutes. Le flux ce jour là était moindre que pour la patiente numéro 2. L'infirmière d'accueil et d'orientation a peut être été attirée par l'intensité douloureuse élevée de cette patiente et par l'expression de la patiente (gémissements et pleurs). Il est souhaitable que la rapidité de prise en charge de ces patients soit optimale.

Contrairement aux 2 autres patients, l'intensité douloureuse sous MEOPA ne devient pas nulle : chiffre de 3 relevé après 12 minutes d'inhalation. Devant la persistance d'une intensité douloureuse à 3, cette patiente nécessite d'ailleurs plus de morphine que pour les 2 précédents patients (18 milligrammes au total lors de son passage aux urgences).

Lors de son hospitalisation à l'Unité d'Hospitalisation de Courte Durée, il est regrettable que la titration morphinique n'ait pas été respectée. En effet, rien ne justifie le fait que la patiente ne reçoive qu'un seul bolus devant une intensité douloureuse persistante à 7. Au total, 12 milligrammes de morphine et un débit continu de un milligramme par heure sont administrés sur 480 minutes (8 heures) ce qui n'est pas conforme à notre procédure antalgique actuelle.

Plusieurs questions se posent :

hospitalisation de nuit à l'Unité d'Hospitalisation de Courte Durée : nombreux entrants accaparant l'infirmière alors que cette patiente a mal ?

équipe moins sensibilisée à la problématique de ces patients très algiques ?

méconnaissance de la procédure alors que la prescription est correcte ?

Cet écueil nous obligera à insister auprès des équipes, surtout la nuit, moins fréquemment en contact avec l'ensemble des équipes médicales du fait du système de garde.

Suite à la prise en charge de cette patiente avec ce protocole antalgique, nous pouvons nous demander si certains patients sont plus à risque de rechute douloureuse : « *Une valeur d'échelle numérique simple élevée à l'admission est-elle un facteur de risque de récurrence précoce ?* ». Cette question reste en suspens et seule l'étude complète aux vues des intensités douloureuses et de leur évolution sous antalgiques permettra peut être de définir un profil particulier plus exposé à de nouvelles récurrences douloureuses.

Malgré cet épisode, la patiente contactée téléphoniquement un mois après a fait part de son désir de pouvoir, à nouveau, bénéficier de la même prise en charge. A priori, malgré la récurrence douloureuse et la titration non conforme, le souvenir de la patiente n'est pas mauvais.

La prise en charge du **patient numéro 4** est certes moins longue que celle de la patiente numéro 2 mais malgré tout trop longue (31 minutes entre l'inscription et l'administration du premier antalgique).

Conformément aux autres patients, la rapidité d'obtention d'une ENS inférieure à 3 est très satisfaisante (intensité nulle à 5 minutes du début de l'inhalation). Là encore, aucun effet indésirable n'est à noter et aucune difficulté n'est rencontrée. Le patient présente une récurrence douloureuse très vite prise en charge par l'équipe soignante ce qui est un point bénéfique à noter.

La sortie du patient le jour même est assez surprenante. Même si ce dernier dit ne pas être totalement soulagé en déclarant pourtant avoir une EVA à 0, il a souhaité sortir. On peut supposer que la douleur était donc tout à fait supportable. De plus, après contact téléphonique à un mois de son passage aux urgences, ce patient n'a pas présenté de récurrence douloureuse.

B. Remarques sur la faisabilité du protocole

Le protocole établi paraît réalisable en terme de séquences (arrivée, prise en charge, administration antalgique per os, inhalation et mise en conditions du patient puis bolus répétés) tant pour le personnel médical que paramédical.

Toutefois, il nécessite que les équipes de jour comme de nuit soient de nouveau sensibilisées à la prise en charge de ce type de patients. Par ailleurs, ce protocole nécessite un temps de présence médical important auprès du patient ; les variables étant à recueillir toutes les cinq minutes pendant la première partie de la prise en charge. Cela mobilise donc un médecin tout au long de cette procédure. Toutefois, cela permet de suivre de très près l'évolution tant clinique que thérapeutique du patient, ce qui est loin d'être négligeable.

Sur le plan pharmacologique :

Le délai d'action du **paracétamol** sous sa forme effervescente est de 20 minutes (contre 45 minutes pour la forme comprimé) et nous n'avons jamais envisagé son utilisation en systématique à l'arrivée du patient. Il a un effet synergique ou additif en association avec la morphine, fait majeur pour de telles douleurs.

L'utilisation du **nefopam** sur un sucre est une nouveauté au sein de notre service et n'a pas rencontré d'obstacle ni auprès des personnels, ni auprès des patients. Cette utilisation ne nécessite que peu de temps infirmier ce qui est un gain certain. Par ailleurs, aucun effet délétère n'a été noté et notamment aucun épisode convulsif.

Enfin, plusieurs remarques s'imposent :

aucun effet indésirable mineur et surtout majeur n'est à déplorer avec les médicaments utilisés,

l'auto-inhalation n'a posé aucun problème technique ou de compréhension par les patients.

En ce qui concerne le personnel médical et paramédical, le confort apporté par cette séquence antalgique est non négligeable :

la recherche d'une voie veineuse dans des conditions optimisées,

le soulagement apparemment beaucoup plus précoce qu'auparavant.

Nous n'avons pas évalué la satisfaction des infirmières mais nous avons assisté à une implication importante de leur part sur les équipes de jour, faisant appel au praticien responsable de l'étude de faisabilité dès l'arrivée d'un patient drépanocytaire, et ce, même après la fin de notre étude. La même attitude a été notée chez les médecins qui ont été très étonnés de la rapidité de soulagement de ces patients.

C. Remarques sur les améliorations à apporter

La variabilité des délais de prise en charge est trop grande et nécessite une nouvelle sensibilisation de toutes les équipes. Les écarts sont très importants d'un patient à l'autre (de 11 à 92 minutes). Ainsi, le délai de prise en charge moyen au cours de cette étude de faisabilité est de 46,75 minutes.

A ce délai de prise en charge nous pouvons toutefois trouver plusieurs explications :

l'étude de faisabilité, pour pouvoir être bien évaluée, était faite par un seul praticien qui n'était pas forcément immédiatement disponible lors de l'arrivée du patient ;

après analyse des flux de malades aux urgences au moment de l'inscription des patients, il ressort quelques éléments importants. D'une part, pour chacun des patients il y avait entre 10 et 15 inscriptions dans l'heure d'arrivée. D'autre part, entre 40 et 50 patients étaient en cours de soins dans le même temps. Néanmoins, il sera important, à l'avenir, de porter une

attention toute particulière à ces patients, dès leur inscription à l'accueil des urgences, même si celui-ci est très « encombré ».

Cette étude de faisabilité a aussi permis de mettre en évidence certains dysfonctionnements dans **la surveillance des patients** au cours de leur hospitalisation. Après réflexion, ce point semble améliorable de plusieurs façons :

une nouvelle sensibilisation auprès du personnel paramédical (infirmière et aide soignant) concernant les patients drépanocytaires.

la mise en place d'une feuille de prescription et de surveillance spécifique aux patients douloureux traités par morphine. En effet, actuellement la feuille de prescription usuelle du service n'est pas adaptée aux surveillances rapprochées (ce qui est le cas lors des prescriptions de morphine).

VI. Conclusion

Notre hôpital étant centre de référence pour la drépanocytose, nous avons quasi quotidiennement des patients venus aux urgences pour des douleurs intenses imputables à des crises vaso-occlusives ostéo-articulaires. Notre problématique est de pouvoir soulager le plus rapidement possible ces patients. Notre protocole actuel de prise en charge repose sur une titration par morphine. Nous nous sommes posé la question d'une antalgie optimisée « multimodale ». Aussi, avons-nous conçu un protocole associant paracétamol + néfopam + inhalation de MEOPA avant la titration par morphine, et ce, afin d'être efficace dès l'accueil du patient sans délai.

L'étude de faisabilité dont rend compte ce travail est encourageante : patients soulagés de façon conséquente d'emblée pour 3 d'entre eux, aucun effet indésirable majeur sous MEOPA, moindre consommation de morphine au cours de leur séjour aux urgences, durée de séjour réduite pour 3 d'entre eux.

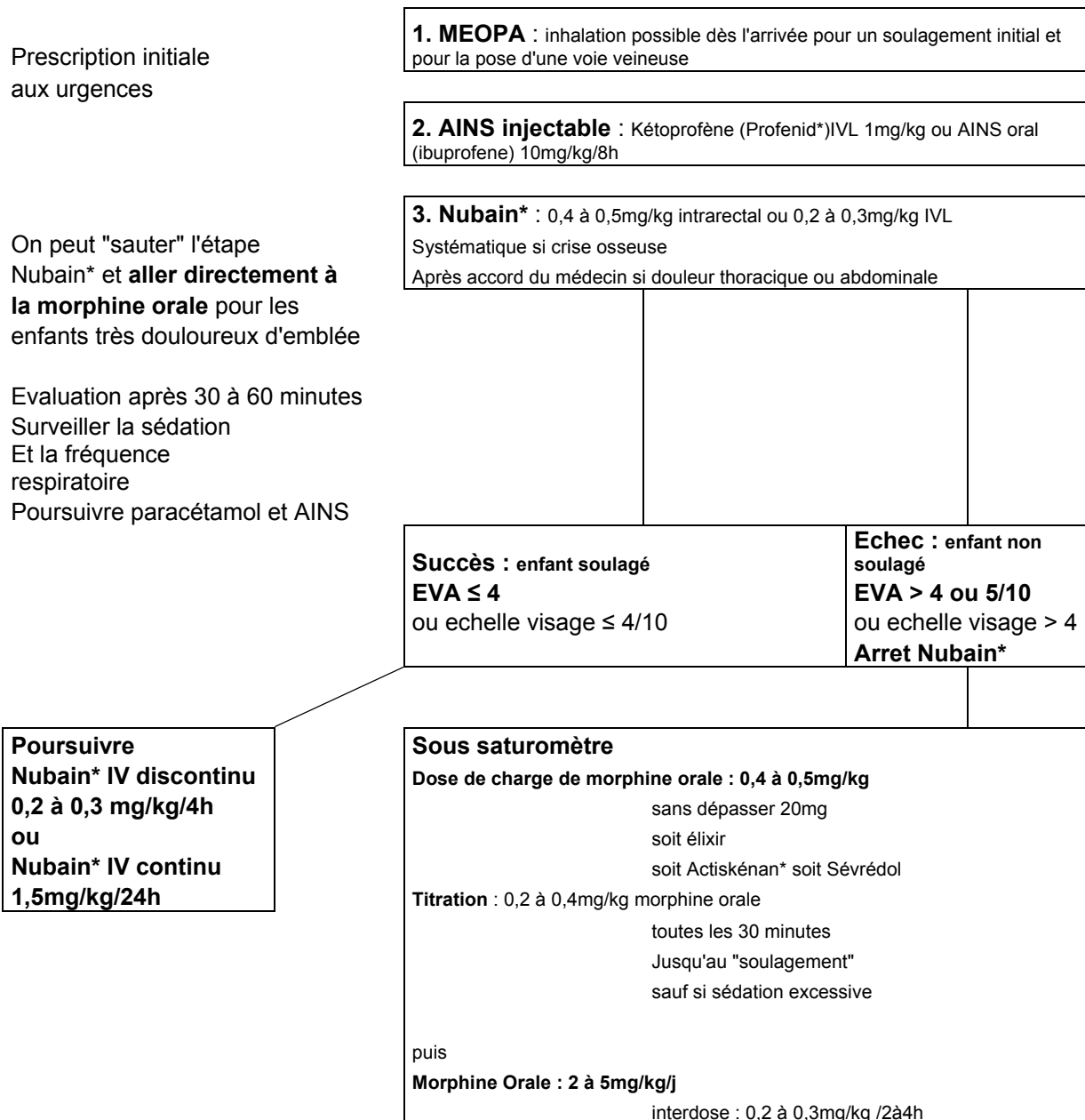
Il est à noter que le patient ayant l'intensité douloureuse la plus élevée ne présente pas le même profil évolutif.

Même si ces résultats sont encourageants, il ne s'agit que d'une étude de faisabilité. Nous pouvons dire que ce protocole est réalisable sur un échantillon plus important en vue de notre protocole de recherche (PHRC déposé cette année).

VII. Annexes

VII-1. DIAGRAMMES DE PRISE EN CHARGE DE LA C.V.O CHEZ L'ENFANT

Option de traitement par morphine orale :



Source : Février 2002 ; Club douleur Enfant Ile de France ; CH Bicêtre, CH Trousseau, CH R. Debré, IGR, CH Créteil.

Option de traitement par morphine intra veineuse :

1. MEOPA : inhalation possible dès l'arrivée pour un soulagement initial et pour

Prescription initiale
aux urgences

la pose d'une voie veineuse

2. AINS injectable : Kétoprofène (Profenid*) IVL 1mg/kg ou AINS oral (ibuprofène) 10mg/kg/8h

On peut "sauter"
l'étape
Nubain* et **aller directement à la morphine orale** pour les enfants très douloureux d'emblée

3. Nubain* : 0,4 à 0,5mg/kg intrarectal ou 0,2 à 0,3mg/kg IVL

Systematique si crise osseuse

Après accord du médecin si douleur thoracique ou abdominale

Evaluation après 30 à 60 minutes

Surveiller la sédation

Et la fréquence

respiratoire

Poursuivre paracétamol et AINS

Succès : enfant soulagé
EVA ≤ 4
ou echelle visage ≤ 4/10

Echec : enfant non soulagé
EVA > 4 ou 5/10
ou echelle visage > 4
Arret Nubain*

Poursuivre
Nubain* IV discontinu
0,2 à 0,3 mg/kg/4h
ou
Nubain* IV continu
1,5mg/kg/24h

Sous saturomètre et surveillance clinique +++ et Narcan* si possible

Dose de charge de morphine IVL : 0,1mg/kg en 5 min

sans dépasser 5mg

Titration : 0,025mg/kg IVL

toutes les 5 minutes

Jusqu'au "soulagement"
sauf si sédation
excessive

puis

Morphine IV PCA

bolus : 0,025 à
0,030mg/kg

toutes les 7 minutes

débit de base à discuter : 0,020mg/kg/h
sans débit continu, augmenter bolus à
0,04mg/kg

ou sans PCA (enfant trop jeune ou ne pouvant pas gérer)

Morphine IV continue 1mg/kg/j

posologie à réévaluer régulièrement

Source : Février 2002 ; Club douleur Enfant Ile de France ; CH Bicêtre, CH Trousseau, CH R. Debré, IGR, CH Créteil.

VII-2. NEFOPAM

INTERACTIONS :

Certains effets indésirables du néfopam peuvent être majorés par les sympathomimétiques ou anticholinergiques, notamment en cas d'administration concomitante de :

- Antispasmodique atropiniques,
- Antiparkinsoniens anticholinergiques,
- Antidépresseurs imipranminiques et neuroleptiques phénothiaziniques,
- Antihistaminiques H1,
- Disopyramide.

CONTRE INDICATIONS :

Enfant de moins de 15 ans, en l'absence d'étude clinique,
Convulsions ou antécédents de troubles convulsifs,
Risques de rétention urinaire liés à des troubles urétroprostatiques,
Risque de glaucome par fermeture de l'angle.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT :

En l'absence d'étude chez l'animal et de données cliniques humaines, le risque n'est pas connu ; par conséquent, par mesure de prudence, ne pas prescrire pendant la grossesse, ni pendant l'allaitement.

EFFETS INDESIRABLES :

Ont été signalés par ordre de décroissance de fréquence : sueurs, somnolence, manifestation nauséuses avec ou sans vomissement, malaises, ainsi que des réactions de type atropinique sous forme de sécheresse buccale, tachycardie, palpitations, vertiges, rétention d'urine, excitabilité, irritabilité. Bien que n'ayant jamais été rapportés, d'autres effets atropiniques sont susceptibles d'être constatés.

SURDOSAGE :

Symptômes : Ce sont des manifestations de type anticholinergiques : tachycardie, convulsions et hallucinations

Traitement : Traitement symptomatique avec surveillance cardiaque et respiratoire, en milieu hospitalier.

PHARMACODYNAMIE :

Il s'agit d'un analgésique non morphinique dont la structure chimique n'est pas apparentée à celle des antalgiques actuellement connus. Son mécanisme d'action n'est pas encore entièrement connu mais les travaux expérimentaux s'orientent vers une action centrale prédominante sur l'inhibition de la recapture de la dopamine, de la noradrénaline et de la sérotonine au niveau des synaptosomes.

Le néfopam n'a pas d'action inhibitrice sur la fixation de la naloxone sur les récepteurs opiacés centraux. Il ne provoque ni accoutumance, ni dépendance, ni phénomène de sevrage. Le néfopam ne provoque pas de dépression respiratoire et n'a pas d'action sur le transit intestinal. Il possède une faible activité anticholinergique.

Sur le plan hémodynamique il peut y avoir une élévation modérée et transitoire de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle.

PHARMACOCINETIQUE :

Après administration d'une dose de 20mg par voie IM, le pic plasmatique (T_{max}) est situé entre 0,5 et 1 heure et les concentrations maximales (C_{max}) sont en moyenne de 25ng/ml. La demi-vie plasmatique moyenne est de 5 heures. Lors d'une administration par voie IV d'une même dose, la demi-vie plasmatique moyenne est de 4 heures. La liaison aux protéines plasmatiques est de 71-76%.

La biotransformation est importante et 3 métabolites majeurs ont été identifiés : le déméthylnéfopam, le N-oxyde-néfopam et le N-glucoronide-néfopam. Les deux premiers métabolites, non conjugués, n'ont pas montré d'activité analgésique chez l'animal. L'élimination est essentiellement urinaire : 87% de la dose administrée sont retrouvés dans les urines. Moins de 5% de la dose sont excrétés sous forme inchangée ; les métabolites identifiés dans les urines représentent respectivement 6%, 3% et 36% de la dose administrée par voie IV.

Liste I

AMM 324 217.5 (1981)

Source : Dictionnaire Vidal

VII-3. PARACETAMOL

CONTRE-INDICATIONS :

Hypersensibilité au paracétamol,
Insuffisance hépatocellulaire,
Intolérance au gluten.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol. En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou fœtotoxique particulier du paracétamol. En conséquence le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse.

EFFETS INDESIRABLES :

Quelques rares cas d'accident allergiques (simples rashes cutanés avec érythème ou urticaire) ont été observés et nécessitent l'arrêt du traitement. De très exceptionnels cas de thrombopénies ont été signalés.

SURDOSAGE :

L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants chez qui elle peut être mortelle.

Symptômes : Nausées, vomissement, anorexie, pâleur, douleur abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.

Un surdosage à partir de 10g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolysé hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.

Simultanément on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la LDH, de la bilirubine et une diminution du TP pouvant apparaître 12 à 48h après l'ingestion.

Conduite d'urgence : Transfert immédiat en milieu hospitalier ; prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol ; évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique ; le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration, aussi précoce que possible, de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou par voie orale, si possible avant la 10^e heure ; traitement symptomatique.

PHARMACODYNAMIE :

Antalgique de palier I, antipyrétique.

PHARMACOCINETIQUE :

L'absorption par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après l'ingestion.

La distribution se fait rapidement dans tous les tissus. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Métabolisme : Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (N-acétyl benzoquinone imine) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxication massive, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Elimination : Elle est essentiellement urinaire. 90% de la dose sous forme glycuronoconjuguée (60 à 80%) et sulfoconjuguée (20 à 30%). Moins de 5% est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2h.
En cas d'*insuffisance rénale sévère* (clairance de la créatine inférieure à 10ml/mn), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
Chez le *sujet âgé* la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

AMM 339 456.0 (1996, révisée 1998)

Source : Dictionnaire Vidal

VII-4. MORPHINE

CONTRE-INDICATIONS :

Absolues

Insuffisance respiratoire décompensée (en l'absence de ventilation mécanique),

Insuffisance hépato-cellulaire sévère (avec encéphalopathie),

En aigu : traumatisme crânien et hypertension intracrânienne en l'absence de ventilation contrôlée,

Epilepsie non contrôlée,

Buprénorphine, nalbuphine et pentazocine.

Relative

Femme qui allaite.

MISES EN GARDES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde

(...) Dans le contexte de traitement de la douleur, l'augmentation des doses, même si celles-ci sont élevées, ne révèle pas le plus souvent d'un processus d'accoutumance.

Une demande pressante et réitérée nécessite de réévaluer fréquemment l'état du patient.

Elle témoigne le plus souvent d'un authentique besoin en analgésique, à ne pas confondre avec un comportement addictif. (...)

Des antécédents de toxicomanie ne contre-indiquent pas la prescription de morphine si celle-ci apparaît indispensable au traitement de la douleur.

En fonction de la durée du traitement, de la dose administrée et de l'évolution de la douleur, l'arrêt de la morphine pourra être réalisé de manière progressive pour éviter un syndrome de sevrage. Le syndrome de sevrage est caractérisé par les symptômes suivant : bâillement, anxiété, irritabilité, insomnie, frisson, mydriase, bouffée de chaleur, sudation, larmoiement, rhinorrhée, nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhées, myalgies, arthralgies. L'utilisation de la morphine injectable doit s'accompagner d'une surveillance de l'intensité de la douleur, de la vigilance et de la fonction respiratoire, de manière d'autant plus rapprochée qu'il s'agit d'une douleur aiguë, que l'instauration du traitement est récente et que la voie est centrale. La somnolence est un signe d'appel de décompensation respiratoire.

Précautions d'emploi

La morphine doit être utilisée avec précaution dans les cas suivants :

Hypovolémie : en cas d'hypovolémie, la morphine peut induire un collapsus. L'hypovolémie sera donc corrigée avant l'administration de morphine.

Insuffisant rénal : l'élimination rénale de la morphine, sous la forme d'un métabolite actif, impose de débiter le traitement à posologie réduite, en adaptant, par la suite, comme chez tout patient, les doses ou la fréquence d'administration à l'état clinique.

Lorsque l'étiologie de la douleur est traitée simultanément : il convient alors d'adapter les doses de morphine aux résultats du traitement appliqué.

Insuffisant respiratoire : La fréquence respiratoire sera surveillée attentivement. La somnolence constitue un signe d'appel d'une décompensation.

Il importe de diminuer les doses de morphine lorsque d'autres traitements antalgiques d'action centrale sont prescrits simultanément, car cela favorise l'apparition brutale d'une insuffisance respiratoire.

Insuffisance hépatique : l'administration de morphine doit être prudente et accompagnée d'une surveillance clinique.

Sujet âgé : Leur sensibilité particulière aux effets antalgiques mais aussi aux effets indésirables centraux (confusion) ou d'ordre digestif, associée à une baisse physiologique de la fonction rénale doit inciter à la prudence, en réduisant notamment la posologie initiale de moitié. (...)

Constipation : Il est impératif de rechercher et de prendre en charge une constipation ou un syndrome occlusif avant et pendant le traitement.

Hypertension intracrânienne : En cas d'augmentation de la pression intracrânienne, l'utilisation de la morphine au cours des douleurs chronique devra être prudente.

Troubles mictionnels : il existe un risque de dysurie ou de rétention d'urine, principalement avec les voies intrathécales et périurales.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT :

Les études effectuées chez l'animal grévise ont montré que l'utilisation de la morphine pouvait être associée à des anomalies.

Chez l'homme, les données ne mettent en évidence aucun effet malformatif ou fœtotoxique de la morphine. En fin de grossesse, des posologies élevées, même en traitement bref, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né. La naloxone doit être disponible pour traiter une possible dépression respiratoire chez le nouveau-né.

Au cours des trois derniers mois de la grossesse, la prise chronique de morphine par la mère, et cela quelque soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau né avec irritabilité, vomissements, convulsions et létalité accrue.

En conséquence, il est recommandé de ne pas utiliser la morphine pendant la grossesse, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique et après avoir pris en compte le bénéfice pour la mère et le risque potentiel pour le fœtus. En fin de grossesse, en cas de prise ponctuelle élevées, de traitement chronique, voir de toxicomanie, une surveillance néonatale doit être envisagée, afin de prévenir les risques de dépression respiratoire ou de sevrage chez l'enfant.

Allaitement : En raison du passage de la morphine dans le lait maternel, l'allaitement est généralement déconseillé.

EFFETS INDESIRABLES :

Les effets indésirables les plus fréquents aux doses habituelles sont la constipation, la somnolence et les nausées vomissements. En cas d'administration chronique la constipation ne régresse pas spontanément et doit être prise en charge. Par contre, somnolence, nausées vomissements sont en règle générale transitoires, et leur persistance doit faire rechercher une cause associée.

Tous ces effets et notamment la constipation, sont prévisibles et doivent donc être anticipés afin d'optimiser le traitement. Ils peuvent nécessiter une thérapeutique correctrice.

On peut également noter :

Confusion ; sédation ; excitation ; cauchemars,

Dépression respiratoire avec au maximum apnée,

Augmentation de la pression intracrânienne,

Dysurie et rétention urinaire,

Prurit et rougeur,

Syndrome de sevrage à l'arrêt brutale du médicament : bâillement, anxiété, irritabilité, insomnie, frissons, mydriase, bouffée de chaleur, sudation, larmoiement, rhinorrhée, nausées, vomissements, anorexie, crampes abdominales, diarrhée, myalgie, arthralgie.

SURDOSAGE :

Symptômes

La somnolence constitue un signe d'appel précoce de l'apparition d'une décompensation respiratoire. Myosis extrême, hypotension, hypothermie, coma sont également observés.

Conduite d'urgence

Arrêt de la morphine en cours

Stimulation, ventilation assistée, avant réanimation cardiorespiratoire en milieu spécialisé.

Traitement spécifique par la naloxone : mise en place d'une voie d'abord avec surveillance pendant le temps nécessaire à la disparition des symptômes.

PHARMACODYNAMIE :

Analgésique opioïde de pallier III. L'action analgésique est dose-dépendante. Sur les centres respiratoires et celui de la toux, la morphine exerce, dès les doses thérapeutiques, une action dépressive. (...).

PHARMACOCINETIQUE :

Distribution : après résorption, la morphine est liée aux protéines plasmatiques dans la proportion de 30%. La morphine traverse la barrière hémato-encéphalique et le placenta.

Métabolisme : la morphine est métabolisée de façon importante en dérivés glucuroconjugués qui subissent un cycle entéro-hépatique. Le 6-glucuronide et la morphine sont deux métabolites actifs de la substance mère.

Élimination : La demi-vie plasmatique de la morphine est variable (2 à 6 heures).

L'élimination des dérivés glucuronoconjugués se fait essentiellement par voie urinaire, à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. L'élimination fécale est faible (<10%).

AMM 560 730.4

Source : Dictionnaire Vidal

VII-5. MEOPA :

MÉLANGE EQUIMOLÉCULAIRE OXYGÈNE PROTOXYDE D'AZOTE.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES :

Analgésie lors de l'aide médicale d'urgence : traumatologie, brûlés, transport de patients douloureux

Préparation des actes douloureux de courte durée chez les adultes et l'enfant, notamment ponction lombaire, myélogramme, petite chirurgie superficielle, pansements de brûlés, réduction de fractures simples, réduction de certaines luxations périphériques et ponction veineuse chez l'enfant.

Soins dentaires, en milieu hospitalier exclusivement, chez les enfants, les patients anxieux ou handicapés

En obstétrique, dans l'attente d'une analgésie péridurale, ou en cas de refus ou d'impossibilité de la réaliser.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :

Posologie : Le débit du mélange est déterminé par la ventilation spontanée du patient. L'administration nécessite une surveillance continue du patient, par une personne se consacrant exclusivement à cette tâche. L'administration du mélange doit être immédiatement interrompue en cas de perte de contact verbal. L'efficacité antalgique du mélange se manifeste pleinement après 3 minutes d'inhalation. La durée de l'inhalation du mélange est liée à la durée de l'acte concerné et ne doit pas dépasser 60 minutes en continu. En cas de répétition, elle ne doit pas dépasser 15 jours. A l'arrêt de l'inhalation, le retour à l'état initial est quasi immédiat sans effet rémanent.

Mode d'administration : L'administration doit être faite dans des locaux adaptés, par un personnel médical ou paramédical spécifiquement formé et dont les connaissances sont périodiquement réévaluées. Le mélange est administré au moyen d'un masque facial adapté à la morphologie du patient, équipé soit d'une valve auto-déclenchante, soit d'une valve anti-retour. La préférence est donnée à l'auto-administration. Afin d'obtenir la totale coopération du patient, il est nécessaire de lui expliquer le but et l'effet du traitement, ainsi que son mode d'administration.

Utilisation au cours d'actes douloureux : Avant la réalisation de l'acte, le masque doit être maintenu pendant une période d'induction de 3 minutes. Pendant ce délai, un contact verbal est maintenu avec le patient. La personne qui surveille l'administration donne son accord pour débiter l'acte. L'inhalation se poursuit pendant la durée de l'acte, le patient est invité à respirer normalement. Pendant l'administration, la surveillance est essentiellement clinique : le patient doit être détendu, respirer normalement et répondre aux ordres simples : en cas d'apparition d'une sédation importante avec perte du contact verbal, le masque sera retiré jusqu'à la reprise du contact.

Utilisation en odontologie : Un masque nasal ou naso-buccal peut être utilisé, selon le mode de ventilation du patient. Pour les patients dont le handicap ne permet pas de conserver le masque en place, celui-ci est maintenu par un aide opératoire, sans contrainte physique forte. Après une période d'induction de 3 minutes, l'acte peut être réalisé, en continu si le masque nasal est utilisé, ou par périodes de 20-30 secondes en cas d'utilisation d'un masque naso-buccal, qui sera remonté sur le nez pendant ces périodes. A la fin des soins, le masque est ôté et le patient doit rester au repos sur le fauteuil 5 minutes.

Utilisation en obstétrique : L'inhalation doit débiter dès le début de la contraction, avant l'apparition de la douleur. La parturiente doit respirer normalement pendant la durée de la contraction, et ne pas hyperventiler en raison du risque de désaturation en oxygène entre les

contractions. L'inhalation sera interrompue dès la diminution de la douleur. Du fait de la possibilité de désaturation entre les contractions, il est souhaitable de surveiller la saturation en oxygène en continu.

CONTRE-INDICATIONS :

Patients nécessitant une ventilation en oxygène pur ; hypertension intracrânienne ; toute altération de l'état de conscience, empêchant la coopération du patient ; pneumothorax ; bulles d'emphysème ; embolie gazeuse ; accident de plongée ; distension gazeuse abdominale ; traumatisme facial intéressant la région d'application du masque

PRECAUTIONS D'EMPLOI :

Chez les patients prenant des médicaments déprimeurs du système nerveux central, principalement les morphiniques et les benzodiazépines, le risque de somnolence, de désaturation, de vomissements et de chute tensionnelle est accru : une évaluation et une surveillance par un médecin anesthésiste ou familial de la méthode sont nécessaires. Après l'arrêt de l'administration du mélange, et surtout si l'administration a été prolongée, les patients ambulatoires qui doivent conduire ou utiliser des machines devront être gardés sous surveillance jusqu'à disparition des effets indésirables éventuellement survenus, et le retour à l'état de vigilance antérieur à l'administration. L'utilisation est possible chez l'enfant à partir de 4 ans (âge permettant une coopération active). Chez l'enfant plus jeune, l'administration devra être faite par un praticien familier de la méthode. Le taux de succès chez les enfants de moins de 3 ans est plus faible car la concentration alvéolaire minimum efficace est supérieure à celle des enfants plus grands. En cas de non perméabilité de la trompe d'Eustache, il peut être observé une otalgie par augmentation de pression au niveau de la caisse du tympan.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS :

Il existe un risque de potentialisation en cas d'association avec des médicaments à action centrale (opiacés, benzodiazépines et autres psychotropes)

EFFETS INDESIRABLES :

Les effets indésirables suivants peuvent survenir au cours du traitement et disparaissent dans les minutes qui suivent l'arrêt de l'inhalation du mélange : euphorie, rêves, paresthésies, approfondissement de la sédation, sensation vertigineuse, nausées, vomissements, modification des perceptions sensorielles, angoisse, agitation. Des troubles neurologiques de type myélonuropathies peuvent survenir tardivement chez des patients exposés de façon chronique à des fortes doses. En cas d'expositions prolongées ou répétées, des anémies mégaloblastiques avec leucopénies ont été signalées.

SURDOSAGE :

Un surdosage peut survenir en cas de stockage inapproprié à une température inférieure à 0°C : les deux gaz peuvent alors se dissocier, exposant le patient au risque de surdosage en protoxyde d'azote, et donc d'anoxie

Si une cyanose apparaît lors de l'administration, il est impératif d'arrêter immédiatement le traitement, et si très rapidement la cyanose ne régresse pas, de ventiler le patient avec un ballon manuel rempli d'air ambiant

PHARMACODYNAMIE :

Anesthésiques généraux. Code ATC : N01AX13

Le protoxyde d'azote à une concentration de 50% dans la fraction inspirée possède un effet analgésique, avec diminution du seuil de perception de différents stimuli douloureux.

L'intensité de l'effet analgésique varie en fonction de l'état psychique des sujets.

A cette concentration, le protoxyde d'azote ne possède pas d'effet anesthésique. Il entraîne un état de sédation consciente : le patient est relaxé, détendu avec une attitude détachée de l'environnement.

PHARMACOCINETIQUE :

L'absorption comme l'élimination du protoxyde d'azote par voie pulmonaire est très rapide en raison de sa faible solubilité dans le sang et les tissus. Cette propriété explique la rapidité de son effet antalgique et la rapidité du retour à l'état initial à l'arrêt de l'inhalation.

Son élimination se fait sous forme inchangée, par voie pulmonaire.

La très forte diffusibilité du protoxyde d'azote dans les espaces aériens explique certaines de ses contre-indications.

DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE :

Ces données sont issues de la littérature car le mélange équimolaire de protoxyde d'azote et d'oxygène est largement utilisé chez l'homme depuis 1964. La toxicité hématologique n'apparaît pas dans les conditions cliniques normales d'utilisation. En effet, il faut plus de 6 heures d'inhalation continue et plus de 9 heures d'administration discontinue pour provoquer une mégalo blastose médullaire sans traduction sanguine, ni clinique, et réversible à l'arrêt du traitement. La toxicité neurologique n'a été observée qu'en cas d'inhalation prolongée dans un contexte de toxicomanie.

LISTE DES EXCIPIENTS :

Sans objet

INCOMPATIBILITES :

Le mélange équimoléculaire protoxyde d'azote-oxygène est un comburant, il permet puis accélère la combustion.

Le degré d'incompatibilité des matériaux avec le mélange équimoléculaire protoxyde d'azote-oxygène dépend des conditions de pression de mise en œuvre du gaz. Néanmoins, les risques d'inflammation les plus importants en présence de ce mélange concernent les corps combustibles, notamment les corps gras (huiles, lubrifiants) et les corps organiques (tissus, bois, papiers, matières plastiques, ...) qui peuvent s'enflammer au contact de ce mélange soit spontanément soit sous l'effet d'une étincelle, d'une flamme ou d'un point d'ignition, soit sous l'effet de la compression adiabatique.

DUREE DE CONSERVATION :

24 mois, à une température comprise entre 0 et 50°C, à l'abri du gel.

PRECAUTIONS PARTICULIERES DE STOCKAGE DES BOUTEILLES

Craint le gel. Le mélange est instable en dessous de -5°C, l'apport de frigories peut entraîner la liquéfaction d'une partie du protoxyde d'azote donnant lieu à l'inhalation de mélanges inégaux, comportant trop d'oxygène en début d'administration et trop de protoxyde d'azote à la fin (mélange hypoxique).

Ne pas exposer les bouteilles à une température inférieure à 0°C

Respecter la position des bouteilles :

EN POSITION HORIZONTALE pour le stockage des bouteilles pleines avant leur utilisation, durant 48h au moins à des températures comprises entre 10 et 30°C, dans une zone tampon à l'intérieur de la pharmacie et/ou dans le service utilisateur.

EN POSITION VERTICALE avec arrimage systématique pour toutes les autres situations (stockage des bouteilles pleines dans le local de stockage des bouteilles de gaz, utilisation des bouteilles pleines, transport des bouteilles pleines dans les établissements de santé et dans les véhicules, stockage des bouteilles vides)

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :

AIR LIQUIDE Santé INTERNATIONAL

10 rue Cognacq-Jay

75341 PARIS Cedex 07

Date de première autorisation : 15 novembre 2001

Date de mise à jour du texte : 24 avril 2005

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DELIVRANCE

Liste I

Réservé à l'usage hospitalier et aux véhicules de transport d'aide médicale d'urgence.

Médicament agréé aux collectivités.

VII-6. PRISE EN CHARGE ACTUELLE DE LA CRISE VASO-OCCLUSIVE DREPANOCYTAIRE AUX URGENCES

Diagnostic de CVO à l'arrivée du patient
 Installation immédiate en zone de soins,
En attendant la mise en place de la voie veineuse :
 mesure des constantes vitales : pouls, tension artérielle, température, fréquence respiratoire
 saturation en oxygène, et échelle numérique simple
 Dans le même temps : paracétamol 60mg/kg/24h per os (*sans dépasser 4 gr par jour*),
 début de l'oxygénothérapie (4L/min) par voie nasale.

Une fois la voie veineuse en place :
 Bilan biologique avec : NFS, ionogramme sanguin, urée, créatinémie, LDH, bilan hépatique,
 gaz du sang (si saturation < 92% AA ou si douleur thoracique), Instauration de la titration de
 morphine : cinq milligrammes toutes les 20 minutes jusqu'à obtenir une ENS <4. S'il faut
 plus de 4 bolus : introduction d'une Seringue Auto-Pousseuse (SAP) de morphine à un
 milligramme/heure.
 Hydratation par voie veineuse : Plasmalyte G5% 1500cc/24h
 Hydratation per os par eau de vichy 500 cc/j, le reste des apports per os étant libres.
 Réalisation d'un électrocardiogramme.
 Surveillance ENS, EDS et autres paramètres vitaux (pouls, tension artérielle, température,
 fréquence respiratoire, saturation en oxygène) toutes les heures aux urgences puis 2 fois
 par équipe
 Après passage aux urgences : Duphalac (2 sachets par jour) afin de prévenir la constipation
 imputable à la morphine ; Spéciafoldine (10mg/j) ; poursuite du traitement habituel du
 patient.

Echelle De Sédation

EDS = 0	Eveillable
EDS = 1	Somnolent, facilement éveillable
EDS = 2	Très somnolent, éveillable par stimulation verbale
EDS = 3	Très somnolent, éveillable par stimulation tactile

VII-7. RECUEIL DE DONNEES DU PATIENT N°1

ADMINISTRATIF

Date : 18/10/2006

Nom : XXXXX

Téléphone 1 :

Téléphone 2 :

Date de naissance XX/XX/1985

Age : 21 ans Sexe : M

Consentement oral : Oui

CRITERES D'EXCLUSION :			CRITERES D'EXCLUSION :		
	OUI	NON		OUI	NON
Refus de participer au protocole	☐	✓	Concernant le nefopam	☐	✓
Participation antérieure au protocole	☐	✓	Convulsions	☐	✓
Concernant la drépanocytose :			Antécédent de convulsions	☐	✓
			Concernant la morphine :		
			Risque de rétention aigue d'urines	☐	✓

Grossesse en cours	☐	✓
Participation antérieure au protocole	☐	✓
Syndrome thoracique aigu	☐	✓
AVC – troubles neurologiques et ATCD	☐	✓
Priapisme	☐	✓
Infection probable – Température > 38°C	☐	✓
Saturation < 92% AA à l'arrivée	☐	✓
Nécessité d'une transfusion	☐	✓
Evènement indésirable sous morphine	☐	✓
Intolérance digestive empêchant l'administration per os des médicaments	☐	✓
Concernant le MEOPA :		
Refus ou incompréhension de la méthode	☐	✓
Trouble de la conscience	☐	✓
Signes d'Hypertension Intra-cranienne	☐	✓
Pneumothorax	☐	✓
Bulles d'emphysème	☐	✓
Embolie gazeuse	☐	✓
Distension gazeuse abdominale	☐	✓
Pneumo-médiastin	☐	✓
Occlusion digestive	☐	✓
Corps gras sur le visage	☐	✓
Echelle de sédation > 1	☐	✓
Prise de psychotropes	☐	✓

Glaucome	☐	✓
----------	--------------------------	---

La présence d'une réponse OUI exclue le patient du protocole

CRITERES D'INCLUSION :

	OUI	NON
Patient majeur	✓	☐
Drépanocytose S/S ou S/C connue	✓	☐
CVO ostéo-articulaire simple	✓	☐
EVA > 3	✓	☐

La présence d'une réponse NON exclue le patient du protocole

Si refus du patient, pourquoi :

La présence d'une réponse OUI exclue le patient du protocole

RECUEIL DE DONNEES DU PATIENT N°1

SERVICE DES URGENCES - PATIENT SCOPE

Heure d'arrivée : 10 :59

ENS A L'ARRIVEE : 5

SUIVI DE L'EFFICACITE

	Paracétamol 1 gramme effervescent	Néfopam 1 ampoule sur un sucre	Meopa Auto-inhalation 9l/min	Morphine trois mg sous MEOPA = 1 ^{er} bolus 5 min avant arrêt gaz
Horaire administration	11 :53	11 :52	11 :54	12 :03
Horaire fin inhalation MEOPA			12 :08	
Durée inhalation MEOPA			14 minutes	

Effets indésirables recensés au cours de l'inhalation

Effets indésirables	OUI	NON
Nausées, vomissements		✓

Euphorie, angoisse, agitation		✓
Rêves		✓
Paresthésies, modification des perceptions sensorielles		✓
Approfondissement de la sédation		✓
Sensations vertigineuses		✓
Autre		✓

Effet indésirable motivant l'exclusion du patient et la prise en charge usuelle : Non

Réalisation d'un tracé ECG

INHALATION MEOPA

Surveillance toutes les 5 minutes durant l'inhalation

Arrêt immédiat du MEOPA si : échelle de sédation supérieure ou égale à 2 ; cyanose ; vomissements

	Heure	ENS (1)	EDS (2)	Débit gaz (L/mn)	FC (/mn)	PA mmHg	Sat %	FR (/mn)
T0	11 :54	5	0	9	80	132/84	100	20
T+5min	11 :59	0	0	9		148/84	100	20
T+10min	12 :05	0	0	9	79	145/89	98	13
T+15min	12 :10	0	0	0	91	144/84	100	21

Nb : si EDS > 1 => arrêt de l'inhalation

RECUEIL DE DONNEES DU PATIENT N°1

MORPHINE Objectif : ENS < 3

Surveillance des paramètres toutes les 30 minutes

Horaires HH/mm	ENS	EDS	FC	PA	Sat	FR	Débit O2 L/min	QTE MORPHINE Bolus IVSE	
12:03	0	0	87		100	22	0	Trois mg	
12:13	0	0	78	141/92	100	17	4	Trois mg	
12:18	0	0					4	0	
12:24	0	0	85	161/87	100	18	4	0	
12:28	0	0					4	0	
12:37	0	0	76	157/89	100	21	4	0	
12:43	0	0	82		100	16	4	0	
13:05	2	0					4	0	

SORTIE DU PATIENT ET SUIVI

Respect complet du protocole Oui	
Si Non, pourquoi :	Echec du protocole : Non

VII-8. RECUEIL DE DONNEES DU PATIENT N°2

ADMINISTRATIF

Date : 24/10/2006

Nom : XXXXX

Téléphone 1 :

Téléphone 2 :

Date de naissance XX/XX/1982

Age : 24 ans Sexe : F

Consentement oral : Oui

CRITERES D'EXCLUSION :			CRITERES D'EXCLUSION :		
	OUI	NON		OUI	NON
Refus de participer au protocole	☐	✓	Concernant le nefopam	☐	✓
Participation antérieure au protocole	☐	✓	Convulsions	☐	✓
Concernant la drépanocytose :			Antécédent de convulsions	☐	✓
Grossesse en cours	☐	✓	Concernant la morphine :		
Participation antérieure au protocole	☐	✓	Risque de rétention aiguë d'urines	☐	✓
Syndrome thoracique aigu	☐	✓	Glaucome	☐	✓
AVC – troubles neurologiques et ATCD	☐	✓	<i>La présence d'une réponse OUI exclue le patient du protocole</i>		
Priapisme	☐	✓	CRITERES D'INCLUSION :		
Infection probable – Température > 38°C	☐	✓		OUI	NON
Saturation < 92% AA à l'arrivée	☐	✓	Patient majeur	✓	☐
Nécessité d'une transfusion	☐	✓	Drépanocytose S/S ou S/C connue	✓	☐
Evènement indésirable sous morphine	☐	✓	CVO ostéo-articulaire simple	✓	☐
Intolérance digestive empêchant l'administration per os des médicaments	☐	✓	EVA > 3	✓	☐
Concernant le MEOPA :			<i>La présence d'une réponse NON exclue le patient du protocole</i>		
Refus ou incompréhension de la méthode	☐	✓	Si refus du patient, pourquoi :		
Trouble de la conscience	☐	✓	<i>La présence d'une réponse OUI exclue le patient du protocole</i>		
Signes d'Hypertension Intra-cranienne	☐	✓			
Pneumothorax	☐	✓			
Bulles d'emphysème	☐	✓			
Embolie gazeuse	☐	✓			
Distension gazeuse abdominale	☐	✓			
Pneumo-médiastin	☐	✓			
Occlusion digestive	☐	✓			
Corps gras sur le visage	☐	✓			
Echelle de sédation > 1	☐	✓			
Prise de psychotropes	☐	✓			

RECUEIL DE DONNEES DU PATIENT N°2

SERVICE DES URGENCES - PATIENT SCOPE

Heure d'arrivée : 14 :34

ENS A L'ARRIVEE : 6

SUIVI DE L'EFFICACITE

	Paracétamol 1 gramme effervescent	Néfopam 1 ampoule sur un sucre	Meopa Auto-inhalation 9l/min	Morphine trois mg sous MEOPA = 1^{er} bolus 5 min avant arrêt gaz
Horaire administration	16 :06	16 :08	16 :11	16 :37
Horaire fin inhalation MEOPA			16 :42	
Durée inhalation MEOPA			31 minutes	

Effets indésirables recensés au cours de l'inhalation

Effets indésirables	OUI	NON
Nausées, vomissements		✓
Euphorie, angoisse, agitation	✓	
Rêves	✓	
Paresthésies, modification des perceptions sensorielles	✓	
Approfondissement de la sédation		✓
Sensations vertigineuses		✓
Autre		✓

Effet indésirable motivant l'exclusion du patient et la prise en charge usuelle : Non

Réalisation d'un tracé ECG

INHALATION MEOPA

Surveillance toutes les 5 minutes durant l'inhalation

Arrêt immédiat du MEOPA si : échelle de sédation supérieure ou égale à 2 ; cyanose ; vomissements

	Heure	ENS (1)	EDS (2)	Débit gaz (L/mn)	FC (/mn)	PA mmHg	Sat %	FR (/mn)
T0	16 :11	6	0	9		99/54	100	
T+5min	16 :16	0	0	9	86	111/70	100	17
T+10min	16 :21	3	0	12	72	109/64	100	15
T+15min	16 :26	2	0	12	78	105/69	100	16
T+20min	16 :31	0	0	12	75	102/63	100	16
T+25min	16 :36	0	0	12	78	103/64	100	15
T+30min	16 :41	0	0	12	80	105/63	100	13

Nb : si EDS > 1 => arrêt de l'inhalation

RECUEIL DE DONNEES DU PATIENT N°2

MORPHINE

Objectif : ENS < 3

Surveillance des paramètres toutes les 30 minutes

Horaires HH/mm	ENS	EDS	FC	PA	Sat	FR	Débit O2 L/min	QTE MORPHINE Bolus IVSE	
16:37	0	0					0	Trois mg	
16:47	0	0					4	Trois mg	
16:54	0	0	87	104/70	96	15	4	0	
17:32	0	0					0	0	
18:40	0	0					4	0	

SORTIE DU PATIENT ET SUIVI

Respect complet du protocole Oui Si Non, pourquoi : <u>Quantité de morphine utilisée au service d'urgences</u> : six mg <u>Durée d'hospitalisation</u> : 1 journée. Satisfaction du patient quant à la prise en charge antalgique à son arrivée aux urgences : ☒ Très satisfait ☐ Satisfait ☐ Insatisfait	<u>Echec du protocole</u> : Non Si oui , préciser à quelle étape et pourquoi Satisfaction du praticien quant à la prise en charge antalgique à l'arrivée du patient aux urgences : ☒ Très satisfait ☐ Satisfait ☐ Insatisfait
--	--

VII-9. RECUEIL DE DONNEES DU PATIENT N°3

ADMINISTRATIF

Date : 24/10/2006

Nom : XXXXX

Téléphone 1 :

Téléphone 2 :

Date de naissance XX/XX/1981

Age : 25 ans Sexe : F

Consentement oral : Oui

CRITERES D'EXCLUSION :		
	OUI	NON
Refus de participer au protocole	☐	✓
Participation antérieure au protocole	☐	✓
Concernant la drépanocytose :		
Grossesse en cours	☐	✓
Participation antérieure au protocole	☐	✓
Syndrome thoracique	☐	✓
AVC – troubles neurologiques et ATCD	☐	✓
Priapisme	☐	✓
Infection probable – Température > 38°C	☐	✓
Saturation < 92% AA à l'arrivée	☐	✓
Nécessité d'une transfusion	☐	✓
Evènement indésirable sous morphine	☐	✓
Intolérance digestive empêchant l'administration per os des médicaments	☐	✓
Concernant le MEOPA :		
Refus ou incompréhension de la méthode	☐	✓
Trouble de la conscience	☐	✓
Signes d'Hypertension Intra-cranienne	☐	✓
Pneumothorax	☐	✓
Bulles d'emphysème	☐	✓
Embolie gazeuse	☐	✓
Distension gazeuse abdominale	☐	✓
Pneumo-médiastin	☐	✓
Occlusion digestive	☐	✓
Corps gras sur le visage	☐	✓
Echelle de sédation > 1	☐	✓
Prise de psychotropes	☐	✓

CRITERES D'EXCLUSION :		
	OUI	NON
Concernant le nefopam	☐	✓
Convulsions	☐	✓
Antécédent de convulsions	☐	✓
Concernant la morphine :		
Risque de rétention aigue d'urines	☐	✓
Glaucome	☐	✓

La présence d'une réponse OUI exclue le patient du protocole

CRITERES D'INCLUSION :		
	OUI	NON
Patient majeur	✓	☐
Drépanocytose S/S ou S/C connue	✓	☐
CVO ostéo-articulaire simple	✓	☐
EVA > 3	✓	☐

La présence d'une réponse NON exclue le patient du protocole

Si refus du patient, pourquoi :

La présence d'une réponse OUI exclue le patient du protocole

RECUEIL DE DONNEES DU PATIENT N°3

SERVICE DES URGENCES - PATIENT SCOPE

Heure d'arrivée : 18:11

ENS A L'ARRIVEE : 10

SUIVI DE L'EFFICACITE

	Paracétamol 1 gramme effervescent	Néfopam 1 ampoule sur un sucre	Meopa Auto- inhalation 9l/min	Morphine trois mg sous MEOPA = 1 ^{er} bolus 5 min avant arrêt gaz
Heure administration	18:22	18:23	18:23	18:30
Heure fin inhalation MEOPA			18:35	
Durée inhalation MEOPA			12 minutes	

Effets indésirables recensés au cours de l'inhalation

Effets indésirables	OUI	NON
Nausées, vomissements		✓
Euphorie, angoisse, agitation		✓
Rêves		✓
Paresthésies, modification des perceptions sensorielles		✓
Approfondissement de la sédation		✓
Sensations vertigineuses		✓
Autre		✓

Effet indésirable motivant l'exclusion du patient et la prise en charge usuelle : Non

Réalisation d'un tracé ECG

INHALATION MEOPA

Surveillance toutes les 5 minutes durant l'inhalation

Arrêt immédiat du MEOPA si : échelle de sédation supérieure ou égale à 2 ; cyanose ; vomissements

	Heure	ENS (1)	EDS (2)	Débit gaz (L/mn)	FC (/mn)	PA mmHg	Sat %	FR (/mn)
T0	18:23	9	0	9	88	131/80	99	16
T+5min	18:28	3	0	9	82	129/81	100	12
T+10min	18:33	3	0	9	82	131/85	100	12

Nb : si EDS > 1 => arrêt de l'inhalation

MORPHINE

Objectif : ENS < 3

Surveillance des paramètres toutes les 30 minutes

Horaires HH/mm	ENS	EDS	FC	PA	Sat	FR	Débit O2 L/min	QTE MORPHINE Bolus IVSE
18:30	3	0	82	131/85	100	12	0	Trois mg
18:40	4	0	77	137/86	100	20	4	Trois mg
18:50	4	0	86	149/89	100	25	4	Trois mg
19:00	4	0	96	134/83	100	20	3	Trois mg
19:10	3	0	96	131/92	100	14	3	Trois mg
19:20	3	0	107	136/86	100	14	3	Trois mg

RECUEIL DE DONNEES DU PATIENT N°3

SORTIE DU PATIENT ET SUIVI

Respect complet du protocole Oui Si Non, pourquoi : <u>Quantité de morphine utilisée au service d'urgences</u> : dix huit mg <u>Durée d'hospitalisation</u> : 12 jours. Satisfaction du patient quant à la prise en charge antalgique à son arrivée aux urgences : ☒ Très satisfait ☐ Satisfait ☐ Insatisfait	<u>Echec du protocole</u> : Non Si oui, préciser à quelle étape et pourquoi Satisfaction du praticien quant à la prise en charge antalgique à l'arrivée du patient aux urgences : ☒ Très satisfait ☐ Satisfait ☐ Insatisfait
---	--

VII-10. RECUEIL DE DONNEES DU PATIENT N°4

ADMINISTRATIF

Date : 25/10/2006

Nom : XXXXX

Téléphone 1 :

Téléphone 2 :

Date de naissance XX/XX/1981

Age : 25 ans Sexe : M

Consentement oral : Oui

CRITERES D'EXCLUSION :			CRITERES D'EXCLUSION :		
	OUI	NON		OUI	NON
Refus de participer au protocole	☐	✓	Concernant le nefopam	☐	✓
Participation antérieure au protocole	☐	✓	Convulsions	☐	✓
Concernant la drépanocytose :			Antécédent de convulsions	☐	✓
Grossesse en cours	☐	✓	Concernant la morphine :		
Participation antérieure au protocole	☐	✓	Risque de rétention aiguë d'urines	☐	✓
Syndrome thoracique aigu	☐	✓	Glaucome	☐	✓
AVC – troubles neurologiques et ATCD	☐	✓	<i>La présence d'une réponse OUI exclue le patient du protocole le priapisme est opéré</i>		
Priapisme	✓	☐	CRITERES D'INCLUSION :		
Infection probable – Température > 38°C	☐	✓		OUI	NON
Saturation < 92% AA à l'arrivée	☐	✓	Patient majeur	✓	☐
Nécessité d'une transfusion	☐	✓	Drépanocytose S/S ou S/C connue	✓	☐
Evènement indésirable sous morphine	☐	✓	CVO ostéo-articulaire simple	✓	☐
Intolérance digestive empêchant l'administration per os des médicaments	☐	✓	EVA > 3	✓	☐
Concernant le MEOPA :			<i>La présence d'une réponse NON exclue le patient du protocole</i>		
Refus ou incompréhension de la méthode	☐	✓	Si refus du patient, pourquoi :		
Trouble de la conscience	☐	✓	<i>La présence d'une réponse OUI exclue le patient du protocole</i>		
Signes d'Hypertension Intra-cranienne	☐	✓			
Pneumothorax	☐	✓			
Bulles d'emphysème	☐	✓			
Embolie gazeuse	☐	✓			
Distension gazeuse abdominale	☐	✓			
Pneumo-médiastin	☐	✓			
Occlusion digestive	☐	✓			
Corps gras sur le visage	☐	✓			
Echelle de sédation > 1	☐	✓			

Prise de psychotropes	☐	☒	
-----------------------	--------------------------	-------------------------------------	--

RECUEIL DE DONNEES DU PATIENT N°4

SERVICE DES URGENCES - PATIENT SCOPE

Heure d'arrivée : 09 :25

ENS A L'ARRIVEE : 6

SUIVI DE L'EFFICACITE

	Paracétamol 1 gramme effervescent	Néfopam 1 ampoule sur un sucre	Meopa Auto-inhalation 9l/min	Morphine trois mg sous MEOPA = 1 ^{er} bolus 5 min avant arrêt gaz
Horaire administration	09 :56	09 :59	10 :01	10 :10
Horaire fin inhalation MEOPA			10 :15	
Durée inhalation MEOPA			14 minutes	

Effets indésirables recensés au cours de l'inhalation

Effets indésirables	OUI	NON
Nausées, vomissements		✓
Euphorie, angoisse, agitation		✓
Rêves	✓	
Paresthésies, modification des perceptions sensorielles		✓
Approfondissement de la sédation		✓
Sensations vertigineuses		✓
Autre		✓

Effet indésirable motivant l'exclusion du patient et la prise en charge usuelle : Non

Réalisation d'un tracé ECG

INHALATION MEOPA

Surveillance toutes les 5 minutes durant l'inhalation

Arrêt immédiat du MEOPA si : échelle de sédation supérieure ou égale à 2 ; cyanose ; vomissements

	Heure	ENS (1)	EDS (2)	Débit gaz (L/mn)	FC (/mn)	PA mmHg	Sat %	FR (/mn)
T0	10 :01	5	0	9	76	125/67	99	16
T+5min	10 :06	0	0	9	77	121/73	100	20
T+10min	10 :11	0	0	9	76	115/72	100	14
T+15min	10 :16	0	0	0	82	119/70	99	14

Nb : si EDS > 1 => arrêt de l'inhalation

RECUEIL DE DONNEES DU PATIENT N°4

MORPHINE

Objectif : ENS < 3

Surveillance des paramètres toutes les 30 minutes

Horaires HH/mm	ENS	EDS	FC	PA	Sat	FR	Débit O2 L/min	QTE MORPHINE Bolus IVSE	
10:10	0	0	76	115/72	100	14	0	Trois mg	
10:20	2	0	75	116/63	96	19	4	Trois mg	
10:30	2	0	71	121/68	99	15	4	0	
10:40	0	0	66	121/68	100	15	4	0	
10:50	0	0	78	121/69	100	12	4	0	
11:00	0	0	67	114/68	100	12	4	0	
11:15	2	0						0	
11:30	3	0						Trois mg	

SORTIE DU PATIENT ET SUIVI

Respect complet du protocole Oui Si Non, pourquoi : <u>Quantité de morphine utilisée au service d'urgences</u> : quinze mg <u>Durée d'hospitalisation</u> : 0 jour. Satisfaction du patient quant à la prise en charge antalgique à son arrivée aux urgences : ☒ Très satisfait ☐ Satisfait ☐ Insatisfait	<u>Echec du protocole</u> : Non Si oui , préciser à quelle étape et pourquoi Satisfaction du praticien quant à la prise en charge antalgique à l'arrivée du patient aux urgences : ☒ Très satisfait ☐ Satisfait ☐ Insatisfait
---	---

VII-11. RECUEIL DE DONNEES DU PATIENT N°5

ADMINISTRATIF

Date : 25/10/2006

Nom : XXXXX

Téléphone 1 :

Téléphone 2 :

Date de naissance XX/XX/1961

Age : 45 ans Sexe : M

Consentement oral : Oui

CRITERES D'EXCLUSION :			CRITERES D'EXCLUSION :		
	OUI	NON		OUI	NON
Refus de participer au protocole	☐	✓	Concernant le nefopam	☐	✓
Participation antérieure au protocole	☐	✓	Convulsions	☐	✓
Concernant la drépanocytose :			Antécédent de convulsions	☐	✓
Grossesse en cours	☐	✓	Concernant la morphine :		
Participation antérieure au protocole	☐	✓	Risque de rétention aiguë d'urines	☐	✓
Syndrome thoracique aigu	☐	✓	Glaucome	☐	✓
AVC – troubles neurologiques et ATCD	☐	✓	<i>La présence d'une réponse OUI exclue le patient du protocole</i>		
Priapisme	☐	✓	CRITERES D'INCLUSION :		
Infection probable – Température > 38°C	☐	✓		OUI	NON
Saturation < 92% AA à l'arrivée	☐	✓	Patient majeur	✓	☐
Nécessité d'une transfusion	☐	✓	Drépanocytose S/S ou S/C connue	✓	☐
Evènement indésirable sous morphine	☐	✓	CVO ostéo-articulaire simple	✓	☐
Intolérance digestive empêchant l'administration per os des médicaments	☐	✓	EVA > 3	✓	☐
Concernant le MEOPA :			<i>La présence d'une réponse NON exclue le patient du protocole</i>		
Refus ou incompréhension de la méthode	☐	✓	Si refus du patient, pourquoi :		
Trouble de la conscience	☐	✓	<i>La présence d'une réponse OUI exclue le patient du protocole</i>		
Signes d'Hypertension Intra-cranienne	☐	✓			
Pneumothorax	☐	✓			
Bulles d'emphysème	☐	✓			
Embolie gazeuse	☐	✓			
Distension gazeuse abdominale	☐	✓			
Pneumo-médiastin	☐	✓			
Occlusion digestive	☐	✓			
Corps gras sur le visage	☐	✓			
Echelle de sédation > 1	☐	✓			

Prise de psychotropes	☐	☒	
-----------------------	--------------------------	-------------------------------------	--

RECUEIL DE DONNEES DU PATIENT N°5

SERVICE DES URGENCES - PATIENT SCOPE

Heure d'arrivée : 08 :53

ENS A L'ARRIVEE : 10

SUIVI DE L'EFFICACITE

	Paracétamol 1 gramme effervescent	Néfopam 1 ampoule sur un sucre	Meopa Auto-inhalation 9l/min	Morphine trois mg sous MEOPA = 1 ^{er} bolus 5 min avant arrêt gaz
Horaire administration	09 :23	09 :25	09 :26	09 :41
Horaire fin inhalation MEOPA			09 :46	
Durée inhalation MEOPA			20 minutes	

Effets indésirables recensés au cours de l'inhalation

Effets indésirables	OUI	NON
Nausées, vomissements		✓
Euphorie, angoisse, agitation		✓
Rêves	✓	
Paresthésies, modification des perceptions sensorielles	✓	
Approfondissement de la sédation		✓
Sensations vertigineuses		✓
Autre		✓

Effet indésirable motivant l'exclusion du patient et la prise en charge usuelle : Non

Réalisation d'un tracé ECG

INHALATION MEOPA

Surveillance toutes les 5 minutes durant l'inhalation

Arrêt immédiat du MEOPA si : échelle de sédation supérieure ou égale à 2 ; cyanose ; vomissements

	Heure	ENS (1)	EDS (2)	Débit gaz (L/mn)	FC (/mn)	PA mmHg	Sat %	FR (/mn)
T0	09 : 26	10	0	9	76	154/102	100	16
T+5min	09 : 31	10	0	9	98	168/103	99	20
T+10min	09 : 36	10	0	9	91	166/111	99	10
T+15min	09 : 41	10	0	9	100	164/105	99	20
T+20min	09 : 46	9	0	9	96	159/102	99	18

Nb : si EDS > 1 => arrêt de l'inhalation

RECUEIL DE DONNEES DU PATIENT N°5

MORPHINE

Objectif : $ENS < 3$

Surveillance des paramètres toutes les 30 minutes

Horaires HH/mm	ENS	EDS	FC	PA	Sat	FR	Débit O2 L/min	QTE MORPHINE Bolus IVSE	
09 : 51	9	0	106	154/113	98	18	0	Trois mg	
09 : 56	9	0	117	154/113	99	29	4	0	
10 : 01	9	0	108	155/94	99	30	4	Trois mg	
10 : 11	9	0	94	156/99	99	15	4	Trois mg	

SORTIE DU PATIENT ET SUIVI

Respect complet du protocole Non Si Non, pourquoi : Erreur de diagnostic initial. Les douleurs sont celles de sciatalgies	Echec du protocole : Oui Si oui , préciser à quelle étape et pourquoi Erreur d'inclusion
<u>Quantité de morphine utilisée au service d'urgences</u> : NA <u>Durée d'hospitalisation</u> : NA. Satisfaction du patient quant à la prise en charge antalgique à son arrivée aux urgences : ☐ Très satisfait ☐ Satisfait ☐ Insatisfait	Satisfaction du praticien quant à la prise en charge antalgique à l'arrivée du patient aux urgences : ☐ Très satisfait ☐ Satisfait ☐ Insatisfait

VII-12. PROTOCOLE DE TITRATION DE LA MORPHINE AUX URGENCES DE L'HOPITAL H. MONDOR

UTILISATION MORPHINE AU SAU							
PRE REQUIS	TITRATION	SURVEILLANCE/ 10 minutes					
<u>Malade prévenu de l'utilisation de morphine</u> SCOPE OBLIGATOIRE POUR TOUT PATIENT NAIF (n'ayant jamais reçu de morphine) avec surveillance fréquence cardiaque, TA, FR, SpO2 toutes les 10 minutes <table><tr><th>Contre-indications à l'utilisation de la morphine</th></tr><tr><td>Cockroft < 30 ml/minute ou insuffisance rénale→ diminuer bolus à 2 mg /10 minutes</td></tr><tr><td>allergie à la morphine</td></tr><tr><td>insuffisance respiratoire décompensée</td></tr><tr><td>insuffisance hépato-cellulaire</td></tr><tr><td>score de glasgow < 10</td></tr><tr><td>épilepsie non contrôlée</td></tr></table> - ⚠ association avec médicaments pouvant approfondir la sédation ⚠ morphine et meopa : contre-indication relative ↓ médecin présent cockroft = $\frac{(140- \text{âge}) \times \text{poids} \times f}{72}$ 	Contre-indications à l'utilisation de la morphine	Cockroft < 30 ml/minute ou insuffisance rénale→ diminuer bolus à 2 mg /10 minutes	allergie à la morphine	insuffisance respiratoire décompensée	insuffisance hépato-cellulaire	score de glasgow < 10	épilepsie non contrôlée
Contre-indications à l'utilisation de la morphine							
Cockroft < 30 ml/minute ou insuffisance rénale→ diminuer bolus à 2 mg /10 minutes							
allergie à la morphine							
insuffisance respiratoire décompensée							
insuffisance hépato-cellulaire							
score de glasgow < 10							
épilepsie non contrôlée							

MESURES ASSOCIEES SYSTEMATIQUES A L'UTILISATION DE MORPHINE			
Laxatifs (DUPHALAC® 3sachets/jour)		Hydratation correcte (privilégier voie orale)	
MESURES CO-ANTALGIQUES fonction du contexte clinique			
Privilégier la voie orale pour les traitements		Immobilisation membre fracturé	
Paracétamol : 60mg/kg/24 heures en 4 prises sans dépasser 4 grammes/jour		Spasfon : 2 cp x 3/jour	
Néfopam : 1 ampoule sur un sucre x 3/jour		AINS : kétoprofène : 50mg x 4/jour	
Anxiolytiques éventuellement mais privilégier les non sédatifs type ATARAX® per os			
ASSOCIATIONS ANTALGIQUES			
Effet synergique ou additif : potentialisation de l'antalgie			
Associations antalgiques additives ou synergiques		Associations antalgiques infra-additives ou non synergiques	
Paracétamol + morphine		Tramadol + morphine	
AINS + morphine		Néfopam + morphine	
AINS + nefopam		Morphine + agonistes-antagonistes	
EQUIANALGESIE			
Utile lors de la rotation des opioïdes (douleur chronique +++) ou en cas de nécessité de changer d'antalgique			
	Coefficient	Estimation de la dose de morphine per os	On envisage une rotation des opioïdes en cas de douleur devenue résistante aux doses initialement efficaces, nécessitant une augmentation des doses sans efficacité. Se poser toujours au préalable plusieurs questions : récidive du processus pathologique ? autre cause à envisager ? mécanisme de la douleur ?
morphine per os	1	substance de référence	
morphine sous-cut	1/2		
morphine IV	1/3		
dextropropoxyphène	1/3 (1/10)	60 mg dextro = 10 mg morphine per os	
codeine	1/6 (1/10)	60 mg codeine = 10 mg morphine per os	
tramadol	1/5	50 mg tramadol = 10 mg morphine per os	
méthadone	2	5 mg methadone = 10 mg morphine per os	
péthidine	1/5	100 mg dolosal = 20 mg morphine per os	
oxycodone	2	5 mg oxycodone = 10 mg morphine per os	
hydromorphone	8	8 mg hydromorphone = 64 mg morphine per os	
fentanyl	150	25 µg/heure = 60 mg morphine per os sur 24h ne jamais débuter traitement antalgique par Fentanyl	

VIII. BIBLIOGRAPHIE

(1) Levy JP, Varet B, Clauvel JP, et al. Hématologie et transfusion, abrégés, ed. Masson, Paris. 2001.

(1) Herrick JB. Peluliar elongated and sickle shaped red blood corpuscles in case of severe anemia. Arch Intern Med 1910.

(1) Galactéros F. Physiopathologie de la drépanocytose, de la théorie aux aspects pratiques. Rev Prat 2004 ; 54 : 1534-42.

(1) Samir K. Ballas. Sickle cell anaemia. Progress in pathogenesis and treatment. Drugs 2002 ; 62(8) : 1143-72.

(1) Wautier JL. Endothélium et drépanocytose. Rev Prat 1999 ; 49(2) : 121-123.

(1) Girot R, Begui P, Galacteros F. Génétique et physiopathologie Montrouge : John Libbey 2003 : 7-11.

(1) Eaton WA, Hofrichter J. Hemoglobin S chelation and sickle cell disease. Blood 1987 ; 70 : 1245-66.

(1) Debra L, Weiner DL, Hibberd PL et al. Preliminary assessment of inhaled Nitric Oxide for acute vaso-occlusive crisis in pediatric patients with sickle cell disease. JAMA 2003 ; 289(9) : 1136-46.

(1) Lopez BL, Davis-moon L, Ballas SK et al. Sequential nitric oxide measurements during the emergency department treatment of acute vasoocclusive sickle cell crisis. Am J Hematol 2000 ; 64 : 15-19.

(1) Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. N Engl J Med 1994 ; 330 : 1639-44.

(1) Latoundji S, Anani L, Ablet E, et al. Morbidite et mortalité drépanocytaire au Benin. Medecine d'Afrique Noire 1991 ; 38.

(1) Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders : an increasing global health problem. Bulletin in the WHO 2001 ; 79 : 704-12.

(1) Motulsky AG. Frequency of sickling disorders in U.S. black. N Engl J Med 1973 ; 288 : 31-33.

(1) Hickman M, Modell B, Greengross P et al. Mapping the prevalence of sickle cell and beta thalassaemia in England : estimating and validating ethnic-specific rates. Br J Haematol 1999 ; 104 : 860-7.

(1) Lena-russo D, North ML, Girot R. Epidemiologie des maladies génétiques de l'Hémoglobine en France métropolitaine. Rev prat 1992 ; 42 : 1867-72.

(1) Benkerrou M. AFDPHE. Le dépistage néonatal ciblé de la drépanocytose en France métropolitaine : raisons et résultats. Mt pédiatrie 2002 ; 3 : 159-63.

(1) British Society fo Haematology. Guidelines for haemoglobinopathy screening. Clin Lab Hematol 1988 ; 10 : 87-94.

(1) Screening for hemoglobinopathie, WHO, British society for haemathology, American Academy of Family Physicians (AAFP), Canadian Task Force in the Periodic Health Examination.

(1) Girot R, Begui P, Galacteros F. Dépistage Néonatal. La drépanocytose. Montrouge : John Libbey 2003.

(1) Embury SH, Scharf SJ, SaikiRK, et al. Rapidprenatal diagnosis of Sickle cell anemia by a new method of DNA analysis. N Engl J Med 1987 ; 316 : 656-61.

(1) Galacteros. Dimensions sociales et culturelles de la prise en charge des patients atteints de drépanocytose. *Journées parisiennes de pédiatrie*. 1994.

(1) Faure J, Romero M. Retentissement psychologique de la drépanocytose. La drépanocytose. Montrouge : John Libbey, 2003.

(1) Satyen, Opportunities to improve outcomes in SCD. *Am F J* 2006 (74) 2 303-310.

(1) Montalembert M. Options thérapeutiques dans la drépanocytose. *Rev Prat* 2004 ;54 ; 1557-64.

(1) Adams RJ et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with SC anemia and abnormal results on transcranial doppler US. *NEJM* 1998 ; 39 : 5-11.

(1) Riddington C, Blood transfusion for preventing stroke in people with sickle cell disease, *Cochrane database syst rev* 2002 ; (1) : CD0003146

(1) Koshy M, Burd L, Wallace D, et al. Prophylactic red-cell transfusions in pregnant patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 1988 ; 319 : 1447-52.

(1) Grover R, Wethers DL. Management of acute splenic sequestration crisis in sickle cell disease. *J Assoc Acad Minor Phys* 1990 ; 1 : 67-70.

(1) Hassell KL, Eckman JR, Lane PA. Acute multiorgan failure syndrome : a potentially catastrophic complication of severe sickle cell pain episodes. *Am J Med* 1994 ; 96 : 155-62.

(1) Wayne AS, Kevy SV, Nathan DG. Transfusion management of sickle cell disease. *Blood* 1993 ; 81 : 1109-23.

(1) De Montalembert M. Traitement de la drépanocytose par l'hydroxyurée. *Hématologie* 2002 ; 8 : 28-34.

(1) Charache S, terrin ML, Moore RD et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. N Engl J Med 1995 ; 332 : 1317-22.

(1) Beuzard Y, de Franchesci L, Vitoux D et al. Vers les thérapeutiques ciblant le globule rouge. Hematologie 1999 ; 5 : 60-75.

(1) Bernaudin F, Souillet G, Vannier JP, et al. Sickle cell disease (SCD) and BMT : report of the french experience concerning 26 children transplanted for severe SCD. Bone Marrow Transpl 1997 ; 19 : 112-5.

(1) Bachir D. La drepanocytose. Revue française des laboratoires 2000 ; 324 : 29-35.

(1) Steven H Yale, approach to the VOC in adults with SCD, American family physician 2000.

(1) Habibi A, Bachir D, Godeau B. Complications aiguës de la drepanocytose. Rev Prat 2004 ; 54 : 1548-56.

(1) Okpala I. The management of crisis in sickle cell disease. Eur J Haematol 1998 : 60 ; 1-6.

(1) Perronne V, Roberts-Harewood M, Bachir D et al. Patterns of mortality in sickle cell disease in adults in France and England. Hematol J 2002 ; 3(1) : 56-60 .

(1) Ohene-Frempong et al. Cerebrovascular accident in SCD : rates and risk factors. Blood 1998 ; 91 : 288-94.

(1) Castell P, Capdeville R. Accident vasculaire cérébral et drépanocytose. Pédiatrie 1992 ; 47(6) : 451-54.

(1) De Montalembert M, Beauvais P, Bachir D et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease. Risk factors and blood transfusion influence. French study group on sickle cell disease. Eur J Pediatr 1993 : 152 ; 201-204.

(1) Santin A. Prise en charge d'un patient drépanocytaire aux urgences. Smfu - urgence 2003. chap 41 ; 479-488.

(1) Protocole du CEDI Dr Virag. 7 bis, rue campagne première, 75014 Paris.

(1) Parez N, Begue P. Complications hépatobiliaires chez l'enfant drépanocytaire. La drepanocytose. In Girot R, Bégué P, Galacteros F (eds). Paris : John Libbey, 2003 : 177-81.

(1) Quinet B, Mary P, Bégué P. les complications ostéo-articulaires de la drépanocytose chez l'enfant. In La drepanocytose. In Girot R, Bégué P, Galacteros F (eds). Paris : John Libbey, 2003 : 161-9.

(1) Lesprit E, Lesprit P. Infections bactériennes dans la drépanocytose. Rev Prat 2004 : 54 ; 1574-77.

(1) Zarkowsky HS, Gallagher D, Gill F et al. Bacteremia in sickle cell hemoglobinopathies. J Pediatr 1986 ; 109 : 579-85.

(1) Godeau B. La drepanocytose chez l'adulte en situation d'urgence. Bull Acad Natle Med 2004 ; 188(3) : 507-17.

(1) Acar P, Maunoury C. Le cœur chez l'enfant drépanocytaire. In La drépanocytose. In Girot R, Bégué P, Galactéros F, John Libbey 2003 ; 195-203.

(1) Gerry JL, Buckley BH, Hutchins GM. Clinical analysis of cardiac dysfunction in 52 patients with sickle cell anemia. Am J Cardiol 1978 ; 42 : 211-6.

(1) Alpert et al. Hemodynamic and ECG responses to exercise in children with sickle cell anemia. Am J Dis Child 1981 ; 153 : 362-6.

(1) Kinque S, Mbanya D, Tapko JB et al. Diastolic function of the left ventricle in a North-African patient with homozygous sickle cell anemia. Ann Cardiol Angeiol 2000 ; 49(6) : 351-61.

(1) Pelosse B. Manifestations ophtalmologiques au cours de la drépanocytose. La drépanocytose. In Girot R, Bégué P, Galactéros F, John Libbey 2003 ; 205-10.

(1) Goldberg MF. Classification and pathogenesis of proliferative sickle retinopathy. Am J Ophthalmol 1971 ; 71 : 649-65.

(1) Pelosse B, Darwiche A, Momtchilova et al. Atteinte conjonctivale et rétinienne au cours des hémoglobinopathies chez l'enfant. Ophtalmologie 1997 ; 11 : 165-167.

(1) Mery L, Aractingi S. Les ulcers au cours de la drépanocytose. In La drépanocytose. In Girot R, Bégué P, Galactéros F, John Libbey 2003 ; 211-19.

(1) Koshym, entsuahr, Koranda A, et al. Leg ulcers in patients with sickle cell disease. Blood 1989 ; 74 : 1403-08.

(1) Serjeant GR, Galloway RE, Gueri MC. Oral zinc sulphate in sickle cell ulcers. Lancet 1970 ; 2 : 891-2.

(1) Remy P. Complications rénales de la drépanocytose. In La drépanocytose. In Girot R, Bégué P, Galactéros F, John Libbey 2003 ; 211-19.

(1) Powars DR. Natural history of sickle disease : the first two decades. In : emburry SH, et al. Eds. Sickle cell disease : basic principles and clinical practice. New York : Raven Press, 1994 : 395-412.

(1) Platt RS, Bramhilla DJ, Rosse WF, et al. Mortality in sickle cell disease. N Engl J Med 1994 ; 330 : 1639-44.

(1) Khan A, Thomas N, Costello B, et al. Renal medullary carcinoma : sonographic, computed tomography, magnetic resonance and angiographic findings. Eur J Radiol 2001 ; 35 : 1-7.

(1) Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int* 2001 ; 60 : 1131-40.

(1) Hernigou P. Complications ostéo-articulaires dans la drépanocytose chez l'adulte. In *La drepanocytose*. In Girot R, Bégué P, Galacteros F (eds). Paris : John Libbey, 2003 : 171-5.

(1) Hernigou P, Bernaudin F, Reinert P et al. Bone marrow transplantation in sickle cell disease ; effect on osteonecrosis. *J bone Joint Surg* 1997 ; 79-A : 1726-30.

(1) Santin A. Prise en charge d'un patient drépanocytaire aux urgences. *Urgence SFMU* 2003 ; 479-488.

(1) National institutes of health, NIH publication 02-2117 : 2002.

(1) Zarkowsky HS, Gallagher D, Gill F et al. Bacteremia in sickle hemoglobinopathies. *J pediatr* 1986 ; 109 : 579-85.

(1) Boureau F, Luu M, Hericord P. Evaluation de l'intensité de la douleur au service d'accueil et des urgences. *Rean Urg*, 1993 ; 2(3bis) : 331-335.

(1) Blettery B, Ebrahim L, Honnart D, Aube H. Les echelles de mesure de la douleur dans un service d'accueil des urgences. *Rean Urg*. 1996 ; 5(6) : 691-697.

(1) Benhamou D. Evaluation de la douleur post-opératoire. *Ann Fr Anesth Reanim* 1998 ; 17 : 555-72.

(1) DeLoach LJ, Higgins MS, Jonsson A, et al. The visual analog scale in the immediate postoperative period: intrasubject variability and correlation with a numeric scale. *Anesth Analg*. 1998 Jan ; 86(1) : 102-6.

(1) Kremer E, Atkinson JH, Ignelzi RJ. Measurement of pain : patient preference does not confound pain measurement. *Pain* 1981 Apr ; 10(2) : 241-8.

(1) Gallagher EJ, Liebman M, Bijur PE. Prospective validation of clinically important changes in pain severity measured on a visual analog scale. *Ann Emerg Med*. 2001 ; 38 : 633-8.

(1) Bijur PE, Latimer CT, Gallagher EJ. Validation of a verbally administered numerical rating scale of acute pain for use in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2003 ; 10(4) : 390-392.

(1) Ginies P, Sirot J. Site d'action des antalgiques. In *Guide pratique de l'antalgie*. Sauramps medical 2e ed. Montpellier. 2000. 84.

(1) Rygnestad T, Zahlse K, Samdal FA. Absorption of effervescent paracetamol tablets relative to ordinary paracetamol tablets in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2000 : 56 ; 141-143.

(1) Aymard et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral nefopam in healthy volunteers, 2003 ; 92 : 279-86.

(1) Chawla et al. Effet of route of administration on the pharmacokinetic behavior of enantiomers of nefopam and desmethylnefopam. *Therapeutic Drug Monitoring*, Avril 2003 ; 25 : 203-10.

(1) Hammond C, Les substances chimiques qui contrôlent la douleur : les morphiniques, U29, INSERM.

(1) Moody EJ, Mattson M, Newman AH, et al. Stereospecific reversal of nitrous oxide analgesia by naloxone. 1989 ; 44(11) : 703-9.

(1) Daras C, Cantrill RC, Gillman MA. Naloxone displacement : evidence for nitrous oxide as opioid receptor agonist. *European Journal of Pharmacology*. 1983 ; 89 : 177-178.

(1) Dartford and Gravesham NHS Trust, Entonox Guidelines, May 2003, ref : PCD003, vers 2.

(1) Annequin et al. Fixed 50% nitrous oxide-oxygen mixture for painful procedures : a French survey. Pediatrics Avril 2000 ; vol 105-n°4.

(1) Annequin et al. Melange equimolaire oxygen-protoxyde d'azote (MEOPA). Mise au point et actualisation. 10e journée de pédiatrie. 2002.

NOM : CAMUS

PRENOM : NICOLAS

Titre de Thèse : Mélange équimoléculaire oxygène – protoxyde d'azote en association avec du néfopam dans la prise en charge initiale de la douleur liée à une crise vaso-occlusive ostéo-articulaire aux urgences : une étude de faisabilité.

RÉSUMÉ

La drépanocytose est une maladie génétique fréquente. Elle touche l'hémoglobine et favorise, dans certaines circonstances, la falciformation des globules rouges.

A l'âge adulte, les manifestations cliniques les plus fréquentes sont les crises vaso-occlusives. Ces crises sont extrêmement douloureuses et nécessitent une prise en charge antalgique rapide.

La prise en charge actuelle repose, entre autre, sur la prescription de morphiniques.

Nous nous sommes posés la question de savoir s'il était possible de pouvoir améliorer cette prise en charge en utilisant une antalgie « multi-modale ».

Cette thèse est basée sur une étude de faisabilité concernant un nouveau protocole de prise en charge. Ce dernier comprend l'utilisation de MEOPA, de néfopam, de paracétamol et dans un second temps, de morphine.

MOTS-CLES

Drépanocytose
Hémoglobinopathie
Crise vaso-occlusive
Paracétamol
Protoxyde d'azote

Sickle cell anemia
Pain management
Nefopam
Acetaminophen
Morphine

(1) Levy JP, Varet B, Clauvel JP, et al. Hématologie et transfusion, abrégés, ed. Masson, Paris. 2001.

(2) Herrick JB. Peluliar elongated and sickle shaped red blood corpuscles in case of severe anemia. Arch Intern Med 1910.

(3) Galactéros F. Physiopathologie de la drépanocytose, de la théorie aux aspects pratiques. Rev Prat 2004 ; 54 : 1534-42.

(4) Samir K. Ballas. Sickle cell anaemia. Progress in pathogenesis and treatment. Drugs 2002 ; 62(8) : 1143-72.

(5) Wautier JL. Endothélium et drépanocytose. Rev Prat 1999 ; 49(2) : 121-123.

(6) Girot R, Begui P, Galacteros F. Génétique et physiopathologie Montrouge : John Libbey 2003 : 7-11.

(7) Eaton WA, Hofrichter J. Hemoglobin S chelation and sickle cell disease. Blood 1987 ; 70 : 1245-66.

(8) Debra L, Weiner DL, Hibberd PL et al. Preliminary assessment of inhaled Nitric Oxide for acute vaso-occlusive crisis in pediatric patients with sickle cell disease. JAMA 2003 ; 289(9) : 1136-46.

(9) Lopez BL, Davis-moon L, Ballas SK et al. Sequential nitric oxide measurements during the emergency department treatment of acute vasoocclusive sickle cell crisis. Am J Hematol 2000 ; 64 : 15-19.

(10) Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. N Engl J Med 1994 ; 330 : 1639-44.

(11) Latoundji S, Anani L, Ablet E, et al. Morbidite et mortalité drépanocytaire au Benin. Medecine d'Afrique Noire 1991 ; 38.

(12) Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders : an increasing global health problem. Bulletin in the WHO 2001 ; 79 : 704-12.

-
- (13) Motulsky AG. Frequency of sickling disorders in U.S. black. N Engl J Med 1973 ; 288 : 31-33.
- (14) Hickman M, Modell B, Greengross P et al. Mapping the prevalence of sickle cell and beta thalassaemia in England : estimating and validating ethnic-specific rates. Br J Haematol 1999 ; 104 : 860-7.
- (15) Lena-russo D, North ML, Girot R. Epidemiologie des maladies génétiques de l'Hémoglobine en France métropolitaine. Rev prat 1992 ; 42 : 1867-72.
- (16) Benkerrou M. AFDPE. Le dépistage néonatal ciblé de la drépanocytose en France métropolitaine : raisons et résultats. Mt pédiatrie 2002 ; 3 : 159-63.
- (17) British Society fo Haematology. Guidelines for haemoglobinopathy screening. Clin Lab Hematol 1988 ; 10 : 87-94.
- (18) Screening for hemoglobinopathie, WHO, British society for haemathology, American Academy of Family Physicians (AAFP), Canadian Task Force in the Periodic Health Examination.
- (19) Girot R, Begui P, Galacteros F. Dépistage Néonatal. La drépanocytose. Montrouge : John Libbey 2003.
- (20) Embury SH, Scharf SJ, SaikiRK, et al. Rapid prenatal diagnosis of Sickle cell anemia by a new method of DNA analysis. N Engl J Med 1987 ; 316 : 656-61.
- (21) Galacteros. Dimensions sociales et culturelles de la prise en charge des patients atteints de drépanocytose. *Journées parisiennes de pédiatrie*. 1994.
- (22) Faure J, Romero M. Retentissement psychologique de la drépanocytose. La drépanocytose. Montrouge : John Libbey, 2003.

(23) Satyen, Opportunities to improve outcomes in SCD. Am F J 2006 (74) 2 303-310.

(24) Montalembert M. Options thérapeutiques dans la drépanocytose. Rev Prat 2004 ;54 ; 1557-64.

(25) Adams RJ et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with SC anemia and abnormal results on transcranial doppler US. NEJM 1998 ; 39 : 5-11.

(26) Riddington C, Blood transfusion for preventing stroke in people with sickle cell disease, Cochrane database syst rev 2002 ; (1) : CD0003146

(27) Koshy M, Burd L, Wallace D, et al. Prophylactic red-cell transfusions in pregnant patients with sickle cell disease. N Engl J Med 1988 ; 319 : 1447-52.

(28) Grover R, Wethers DL. Management of acute splenic sequestration crisis in sickle cell disease. J Assoc Acad Minor Phys 1990 ; 1 : 67-70.

(29) Hassell KL, Eckman JR, Lane PA. Acute multiorgan failure syndrome : a potentially catastrophic complication of severe sickle cell pain episodes. Am J Med 1994 ; 96 : 155-62.

(30) Wayne AS, Kevy SV, Nathan DG. Transfusion management of sickle cell disease. Blood 1993 ; 81 : 1109-23.

(31) De Montalembert M. Traitement de la drépanocytose par l'hydroxyurée. Hematologie 2002 ; 8 : 28-34.

(32) Charache S, Terrin ML, Moore RD et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. N Engl J Med 1995 ; 332 : 1317-22.

(33) Beuzard Y, de Franchesi L, Vitoux D et al. Vers les thérapeutiques ciblant le globule rouge. Hematologie 1999 ; 5 : 60-75.

(34) Bernaudin F, Souillet G, Vannier JP, et al. Sick cell disease (SCD) and BMT : report of the french experience concerning 26 children transplanted for severe SCD. Bone Marrow Transpl 1997 ; 19 : 112-5.

(35) Bachir D. La drepanocytose. Revue française des laboratoires 2000 ; 324 : 29-35.

(36) Steven H Yale, approach to the VOC in adults with SCD, American family physician 2000.

(37) Habibi A, Bachir D, Godeau B. Complications aiguës de la drepanocytose. Rev Prat 2004 ; 54 : 1548-56.

(38) Okpala I. The management of crisis in sickle cell disease. Eur J Haematol 1998 : 60 ; 1-6.

(39) Perronne V, Roberts-Harewood M, Bachir D et al. Patterns of mortality in sickle cell disease in adults in France and England. Hematol J 2002 ; 3(1) : 56-60 .

(40) Ohene-Frempong et al. Cerebrovascular accident in SCD : rates and risk factors. Blood 1998 ; 91 : 288-94.

(41) Castell P, Capdeville R. Accident vasculaire cérébral et drépanocytose. Pédiatrie 1992 ; 47(6) : 451-54.

(42) De Montalembert M, Beauvais P, Bachir D et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease. Risk factors and blood transfusion influence. French study group on sickle cell disease. Eur J Pediatr 1993 : 152 ; 201-204.

(43) Santin A. Prise en charge d'un patient drépanocytaire aux urgences. Smfu - urgence 2003. chap 41 ; 479-488.

(44) Protocole du CEDI Dr Virag. 7 bis, rue campagne première, 75014 Paris.

(45) Parez N, Begue P. Complications hépatobiliaires chez l'enfant drépanocytaire. La drepanocytose. In Girot R, Bégué P, Galacteros F (eds). Paris : John Libbey, 2003 : 177-81.

(46) Quinet B, Mary P, Bégué P. les complications ostéo-articulaires de la drépanocytose chez l'enfant. In La drepanocytose. In Girot R, Bégué P, Galacteros F (eds). Paris : John Libbey, 2003 : 161-9.

(47) Lesprit E, Lesprit P. Infections bactériennes dans la drépanocytose. Rev Prat 2004 : 54 ; 1574-77.

(48) Zarkowsky HS, Gallagher D, Gill F et al. Bacteremia in sickle cell hemoglobinopathies. J Pediatr 1986 ; 109 : 579-85.

(49) Godeau B. La drepanocytose chez l'adulte en situation d'urgence. Bull Acad Natle Med 2004 ; 188(3) : 507-17.

(50) Acar P, Maunoury C. Le cœur chez l'enfant drépanocytaire. In La drépanocytose. In Girot R, Bégué P, Galactéros F, John Libbey 2003 ; 195-203.

(51) Gerry JL, Buckley BH, Hutchins GM. Clinical analysis of cardiac dysfunction in 52 patients with sickle cell anemia. Am J Cardiol 1978 ; 42 : 211-6.

(52) Alpert et al. Hemodynamic and ECG responses to exercise in children with sickle cell anemia. Am J Dis Child 1981 ; 153 : 362-6.

(53) Kinque S, Mbanya D, Tapko JB et al. Diastolic function of the left ventricle in a North-African patient with homozygous sickle cell anemia. Ann Cardiol Angeiol 2000 ; 49(6) : 351-61.

-
- (54) Pelosse B. Manifestations ophtalmologiques au cours de la drépanocytose. La drépanocytose. In Girot R, Bégué P, Galactéros F, John Libbey 2003 ; 205-10.
- (55) Goldberg MF. Classification and pathogenesis of proliferative sickle retinopathy. Am J Ophthalmol 1971 ; 71 : 649-65.
- (56) Pelosse B, Darwiche A, Momtchilova et al. Atteinte conjonctivale et rétinienne au cours des hémoglobinopathies chez l'enfant. Ophtalmologie 1997 ; 11 : 165-167.
- (57) Mery L, Aractingi S. Les ulcers au cours de la drépanocytose. In La drépanocytose. In Girot R, Bégué P, Galactéros F, John Libbey 2003 ; 211-19.
- (58) Koshym, entsuahr, Koranda A, et al. Leg ulcers in patients with sickle cell disease. Blood 1989 ; 74 : 1403-08.
- (59) Serjeant GR, Galloway RE, Gueri MC. Oral zinc sulphate in sickle cell ulcers. Lancet 1970 ; 2 : 891-2.
- (60) Remy P. Complications rénales de la drépanocytose. In La drépanocytose. In Girot R, Bégué P, Galactéros F, John Libbey 2003 ; 211-19.
- (61) Powars DR. Natural history of sickle disease : the first two decades. In : emburay SH, et al. Eds. Sickle cell disease : basic principles and clinical practice. New York : Raven Press, 1994 : 395-412.
- (62) Platt RS, Bramhilla DJ, Rosse WF, et al. Mortality in sickle cell disease. N Engl J Med 1994 ; 330 : 1639-44.
- (63) Khan A, Thomas N, Costello B, et al. Renal medullary carcinoma : sonographic, computed tomography, magnetic resonance and angiographic findings. Eur J Radiol 2001 ; 35 : 1-7.

(64) Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int* 2001 ; 60 : 1131-40.

(65) Hernigou P. Complications ostéo-articulaires dans la drépanocytose chez l'adulte. In *La drepanocytose*. In Girot R, Bégué P, Galacteros F (eds). Paris : John Libbey, 2003 : 171-5.

(66) Hernigou P, Bernaudin F, Reinert P et al. Bone marrow transplantation in sickle cell disease ; effect on osteonecrosis. *J bone Joint Surg* 1997 ; 79-A : 1726-30.

(67) Santin A. Prise en charge d'un patient drépanocytaire aux urgences. *Urgence SFMU* 2003 ; 479-488.

(68) National institutes of health, NIH publication 02-2117 : 2002.

(69) Zarkowsky HS, Gallagher D, Gill F et al. Bacteremia in sickle hemoglobinopathies. *J pediatr* 1986 ; 109 : 579-85.

(70) Boureau F, Luu M, Hericord P. Evaluation de l'intensité de la douleur au service d'accueil et des urgences. *Rean Urg*, 1993 ; 2(3bis) : 331-335.

(71) Blettery B, Ebrahim L, Honnart D, Aube H. Les echelles de mesure de la douleur dans un service d'accueil des urgences. *Rean Urg*. 1996 ; 5(6) : 691-697.

(72) Benhamou D. Evaluation de la douleur post-opératoire. *Ann Fr Anesth Reanim* 1998 ; 17 : 555-72.

(73) DeLoach LJ, Higgins MS, Jonsson A, et al. The visual analog scale in the immediate postoperative period: intrasubject variability and correlation with a numeric scale. *Anesth Analg*. 1998 Jan ; 86(1) : 102-6.

(74) Kremer E, Atkinson JH, Ignelzi RJ. Measurement of pain : patient preference does not confound pain measurement. *Pain* 1981 Apr ; 10(2) : 241-8.

(75) Gallagher EJ, Liebman M, Bijur PE. Prospective validation of clinically important changes in pain severity measured on a visual analog scale. *Ann Emerg Med*. 2001 ; 38 : 633-8.

(76) Bijur PE, Latimer CT, Gallagher EJ. Validation of a verbally administered numerical rating scale of acute pain for use in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2003 ; 10(4) : 390-392.

(77) Ginies P, Sirot J. Site d'action des antalgiques. In *Guide pratique de l'antalgie*. Sauramps medical 2e ed. Montpellier. 2000. 84.

(78) Rygnestad T, Zahlsten K, Samdal FA. Absorption of effervescent paracetamol tablets relative to ordinary paracetamol tablets in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2000 : 56 ; 141-143.

(79) Aymard et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral nefopam in healthy volunteers, 2003 ; 92 : 279-86.

(80) Chawla et al. Effet of route of administration on the pharmacokinetic behavior of enantiomers of nefopam and desmethylnefopam. *Therapeutic Drug Monitoring*, Avril 2003 ; 25 : 203-10.

(81) Hammond C, Les substances chimiques qui contrôlent la douleur : les morphiniques, U29, INSERM.

(82) Moody EJ, Mattson M, Newman AH, et al. Stereospecific reversal of nitrous oxide analgesia by naloxone. 1989 ; 44(11) : 703-9.

(83) Daras C, Cantrill RC, Gillman MA. Naloxone displacement : evidence for nitrous oxide as opioid receptor agonist. European Journal of Pharmacology. 1983 ; 89 : 177-178.

(84) Dartford and Gravesham NHS Trust, Entonox Guidelines, May 2003, ref : PCD003, vers 2.

(85) Annequin et al. Fixed 50% nitrous oxide-oxygen mixture for painful procedures : a French survey. Pediatrics Avril 2000 ; vol 105-n°4.

(86) Annequin et al. Melange equimoléculaire oxygen-protoxyde d'azote (MEOPA). Mise au point et actualisation. 10e journée de pédiatrie. 2002.

NOM : CAMUS

PRENOM : NICOLAS

Titre de Thèse :

Mélange équimoléculaire oxygène – protoxyde d'azote en association avec du néfopam dans la prise en charge initiale de la douleur liée à une crise vaso-occlusive ostéo-articulaire aux urgences :
une étude de faisabilité.

RESUME

La drépanocytose est une maladie génétique fréquente. Elle touche l'hémoglobine et favorise, dans certaines circonstances, la falciformation des globules rouges.

A l'âge adulte, les manifestations cliniques les plus fréquentes sont les crises vaso-occlusives. Ces crises sont extrêmement douloureuses et nécessitent une prise en charge antalgique rapide.

La prise en charge actuelle repose, entre autre, sur la prescription de morphiniques.

Nous nous sommes posés la question de savoir s'il était possible de pouvoir améliorer cette prise en charge en utilisant une antalgie « multi-modale ».

Cette thèse est basée sur une étude de faisabilité concernant un nouveau protocole de prise en charge. Ce dernier comprend l'utilisation de MEOPA, de néfopam, de paracétamol et dans un second temps, de morphine.

MOTS-CLES

Drépanocytose

Hémoglobinopathie

Crise vaso-occlusive

Paracétamol

Protoxyde d'azote

Sickle cell anemia

Pain management

Nefopam

Acetaminophen

Morphine