

Article Original

Évaluation de la Prise en Charge de la Douleur Lors des Crises Vaso-Occlusives Sévères chez l'Enfant au CHU Sylvanus Olympio de Lomé (Togo)

Management of pain during severe vasoocclusive crises in children at the Sylvanus Olympio University Hospital of Lomé (Togo)

Akolly DAE^{1,2}, Guedenon KM^{1,2}, Adzato YD¹, Djadou KE², Tsolenyanu E^{1,2}, Gbadoe AD², Atakouma YD^{1,2}.

POINTS SAILLANTS DE L'ÉTUDE

Ce qui est connu du sujet

La douleur lors des crises vasoocclusives sévères la drépanocytose peut être très sévère. Toutefois, la qualité de sa prise en charge reste peu évaluée en Afrique.

La question abordée dans cette étude

La prise en charge antalgique chez l'enfant drépanocytaire hospitalisé au CHU Sylvanus Olympio de Lomé (Togo)

Ce que cette étude apporte de nouveau

La douleur n'est pas évaluée systématiquement à l'admission ni lors des visites en salle. Le traitement n'est pas adapté à l'intensité de la douleur dans 60% des cas. Le délai moyen de disparition de la douleur est de 3,8 jours. Aucun antalgique de palier III n'est utilisé.

Les implications pour la pratique, les politiques ou les recherches futures.

Les antalgiques de palier III doivent être plus disponibles et utilisés plus souvent.

RÉSUMÉ

Introduction. La morphine est le traitement de référence de la douleur en cas de crise vaso-occlusive (CVO) sévère chez le drépanocytaire. L'objectif de ce travail était de décrire la prise en charge antalgique chez l'enfant drépanocytaire en hospitalisation. **Patients et méthodes.** Nous avons mené une étude transversale, incluant les enfants de 6 mois à 18 ans, drépanocytaires, hospitalisés pour CVO sévère dans le service de pédiatrie du CHU Sylvanus Olympio de Lomé du 1^{er} juillet 2017 au 31 décembre 2019. **Résultats.** Les CVO sévères représentaient 81,18% des motifs d'hospitalisation des enfants drépanocytaires. L'âge moyen était de 9,3 ans. Les formes homozygotes SS représentaient 88,23%. Le délai moyen de consultation était de 3,7 jours. Le paracétamol (46,03%) et l'ibuprofène (28,57%) étaient les principaux médicaments administrés en automédication à domicile. L'intensité de la douleur avait été évaluée à l'admission dans 32,68%. Les antalgiques de palier I étaient utilisés seuls (15,69%), en association entre eux (26,14%) ou en association aux antalgiques du palier II (58,17%) à des doses de 1,6 et 3,2 fois la normale. Aucun antalgique de palier III n'avait été utilisé. Le traitement n'était pas adapté à l'intensité de la douleur dans 60% des cas. Le délai moyen de disparition de la douleur était de 3,8 jours et était corrélé à l'intensité de la douleur à l'admission ($p=0,002$). Le taux de létalité était de 3,28%. **Conclusion.** Un plaidoyer doit être fait pour la mise à disposition de la morphine dans la prise en charge des CVO sévères.

ABSTRACT

Introduction. Morphine is the reference treatment for pain in case of severe sickle cell vaso-occlusive crises. The objective of this study was to describe the management of pain in children with sickle cell disease in Togo. **Patients and methods.** A cross-sectional study including sickle cell patients from 6 months to 18 years of age hospitalized for severe sickle cell vaso-occlusive crises was conducted in the pediatric department of the Sylvanus Olympio University Hospital in Lomé from July 1, 2017 to December 31, 2019. **Results.** Severe sickle cell vaso-occlusive crises represented 81.18% of the reasons for hospitalization of children with sickle cell disease. The mean age was 9.3 years. SS homozygous forms represented 88.23%. The average time to consultation was 3.7 days. Paracetamol (46.03%) and ibuprofen (28.57%) were the main drugs administered by self-medication at home. Pain intensity was assessed at admission in 32.68%. Level I analgesics were used alone (15.69%), in combination with each other (26.14%) or in combination with level II analgesics (58.17%) at doses of 1.6 and 3.2 times normal. No level III analgesics were used. The treatment was not adapted to the intensity of the pain in 60% of cases. The mean time to pain resolution was 3.8 days and correlated with the intensity of pain on admission ($p=0.002$). The case fatality rate was 3.28%. **Conclusion.** An advocacy must be made for the availability of morphine in the management of sickle cell vaso-occlusive crises.

Affiliation

1. Service de Pédiatrie, CHU Sylvanus Olympio, Lomé
2. Département de pédiatrie, Université de Lomé

Auteur correspondant : Akolly Djatougbe Ayaovi Elie

Djatougbe Ayaovi Elie

Mail : elianeakolly@yahoo.fr

Téléphone : 00228 91 61 01 18

Mots clés : crise vaso-occlusive sévère, enfant, drépanocytose, morphine, Togo.

Key words: severe vaso-occlusive crisis, child, sickle cell disease, morphine, Togo.

Article history

Submitted: 17 March 2023

Revision requested: 7 April 2023

Accepted: 17 April 2023

Published: 30 April 2023

INTRODUCTION

La drépanocytose est la maladie génétique la plus fréquente au monde. [1]. Elle entraîne de nombreuses complications responsables d'une morbi-mortalité ayant un fort impact psychosocial et économique sur l'enfant et sa famille [2,3]. Les crises vaso-occlusives (CVO) représentent une des principales manifestations aiguës de la maladie et constituent la première cause d'admission des enfants drépanocytaires majeurs à l'hôpital. Elles sont à l'origine de multiples hospitalisations responsables d'absentéisme scolaire [4,5]. La morphine est le traitement de référence de la douleur en cas de crise vaso-occlusive (CVO) sévère. La prise en charge de ces douleurs chez les enfants est un enjeu majeur pour le clinicien car une douleur mal soulagée expose à des difficultés de prise en charge ultérieure, l'enfant ayant alors développé une « mémoire » de la douleur [5]. Ce travail avait pour objectif de décrire la prise en charge antalgique lors des CVO sévères chez les enfants drépanocytaires majeurs hospitalisés.

PATIENTS ET MÉTHODES

Une étude transversale a été menée dans le service de pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire Sylvanus Olympio (CHU-SO) du 1^{er} juillet 2017 au 31 décembre 2019, soit une période de trente mois. Les enfants âgés de 6 mois à 18 ans, hospitalisés pour CVO sévère dont le génotype figurait dans le dossier médical avaient été inclus. Les variables étudiées étaient sociodémographiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutives. Les données ont été collectées de manière rétrospective à partir des dossiers médicaux et des registres d'hospitalisation et analysées dans le programme EPIDATA version 4.6.0. Les comparaisons étaient faites avec les tests de khi-deux et de Fischer avec un seuil de signification de p à 5%. Les critères qualitatifs étaient décrits par leur fréquence, les critères quantitatifs par leur effectif, leur moyenne et déviation standard en cas de distribution normale, médiane et interquartile sinon.

RÉSULTATS

Au cours de la période d'étude, 8057 enfants avaient été hospitalisés dont 202 (2,51%) étaient des drépanocytaires. Il y avait 164 cas de crises vaso-occlusives sévères soit une fréquence de 81,18 % dont 153 répondaient à nos critères d'inclusion. L'âge moyen était de 9,3 ans \pm 4,5 ans avec des extrêmes de 6 mois et 18 ans. La tranche d'âge de 5 à 10 ans était la plus représentée (39,9%). La sex-ratio H/F était égale à 1,25. Les formes homozygotes SS représentaient 88,23%. Deux patients (1,30%) étaient infectés par le VIH et un patient (0,65%) était asthmatique. Le suivi était régulier dans 41,03%. Le délai moyen de consultation était de 3,7 \pm 3,7 jours. Dans 83,66% des cas, les patients étaient amenés en consultation au-delà de 24 heures d'évolution des symptômes. La répartition des patients en fonction de la localisation de la douleur est résumée sur la figure 1.

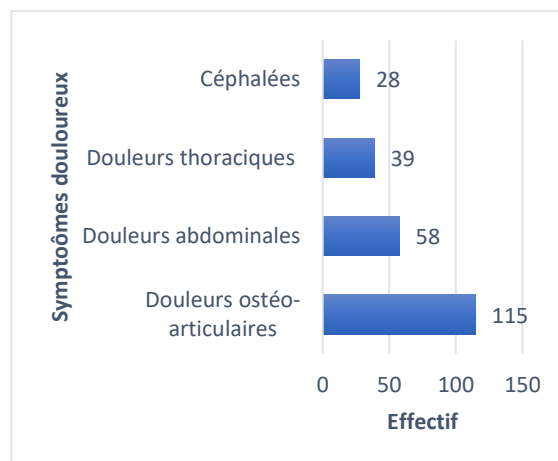


Figure 1 : répartition des patients selon la localisation de la douleur

La figure 2 montre la répartition des patients en fonction des symptômes non douloureux.

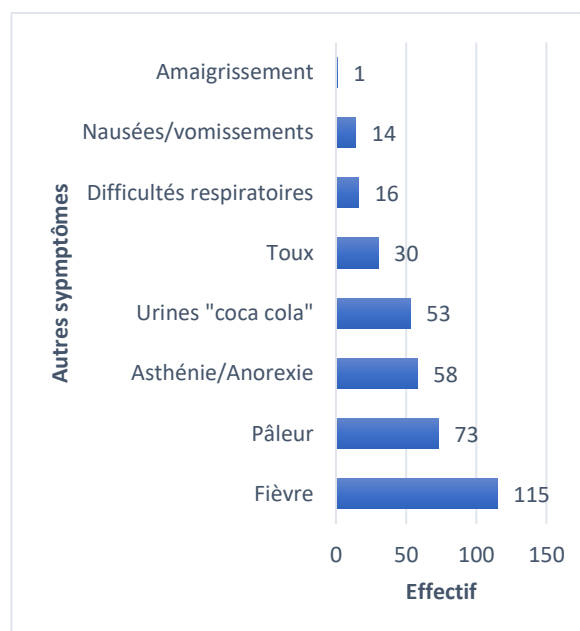


Figure 2 : répartition des patients selon les symptômes non douloureux

Le traitement reçu à domicile était renseigné dans 101 dossiers. Dans 29,23% des cas, les enfants n'avaient reçu aucun médicament avant leur admission. Le traitement antalgique administré à domicile dans les 63 cas restants est illustré dans le tableau I.

Tableau I : médicaments antalgiques utilisés à domicile.		
	N	%
Paracétamol	29	46,03
Ibuprofène	18	28,57
Paracétamol + Ibuprofène	11	17,46
*autres	5	7,94
Total	63	100
*Autres : acide niflumique (n=2), Association Paracétamol + kétoprofène (n=2), Trimébutine suspension (n=1)		

Le taux de référence était de 20,26 % (n=31). Les antalgiques administrés avant la référence sont représentés sur la figure 3.

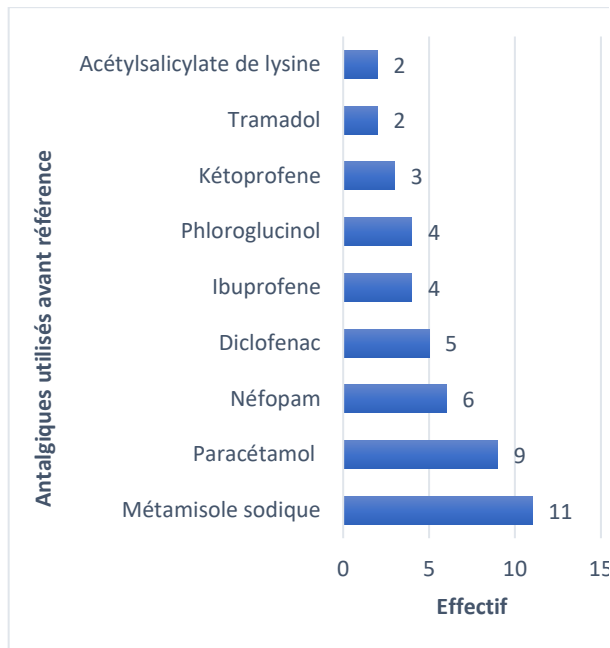


Figure 3 : répartition des patients en fonction des antalgiques utilisés avant la référence.

L'intensité de la douleur avait été évaluée à l'admission chez 50 patients (32,68 %). L'échelle numérique était utilisée dans 88% (n=44) et l'échelle visuelle analogique dans 12% (n=6). La douleur était intense dans 60% et modérée dans 40% des cas.

Les CVO ostéo-articulaires étaient les plus fréquentes (n=94) suivies des CVO abdominales (n=36). Tous les patients avaient bénéficié d'une hyperhydratation à raison de 100 ml/kg/jour. Les antalgiques de palier I étaient utilisés seuls (15,69%), en association entre eux (26,14%) ou en association aux antalgiques du palier II (58,17%). Aucun antalgique de palier III n'avait été utilisé (tableau II).

Tableau II : antalgiques utilisés à l'admission

	N	%
Paracétamol + kétoprofène + néfopam	57	37,25
Paracétamol + kétoprofène	35	22,88
Paracétamol + néfopam	16	10,46
Paracétamol	15	09,80
Paracétamol + kétoprofène + tramadol	09	5,88
Kétoprofène	05	3,27
Paracétamol + phloroglucinol	04	2,61
Paracétamol + kétoprofène + phloroglucinol	03	1,96
Paracétamol + néfopam + phloroglucinol	03	1,96
Paracétamol + kétoprofène + trimébutine	02	1,31
Paracétamol + kétoprofène + néfopam + phloroglucinol	02	1,31
Kétoprofène + tramadol	01	0,65
Paracétamol + kétoprofène + néfopam + tramadol	01	0,65
Total	153	100

Le kétoprofène a été utilisé en association avec le paracétamol en première intention chez 108 patients (70,59%). La persistance des douleurs a motivé l'association du néfopam chez 59 patients (38,56%) et du tramadol chez 9 patients (5,88%). Chez les 50 patients chez qui la douleur avait été évaluée à l'admission, le traitement était inadapté à l'intensité de la douleur chez 30 patients (60%).

Les posologies des différents antalgiques utilisés dans la prise en charge des CVO sévères à l'hôpital sont résumées dans le tableau III.

Tableau III : Posologie des antalgiques utilisés

	Posologie				
	Moyenne	ET	Max	Min	Médiane
Palier I					
Paracétamol	15mg/kg/6h	-	-	-	-
*Kétoprofène (mg/kg/8h)	2,07 (1,6N)	0,99	5 (3,8N)	0,7	1,7
Palier II					
**Tramadol (mg/kg/12h)	3,19 (3,2N)	1,70	6,25 (6,3N)	1	3
Néfopam (mg/kg/6h)	0,67	0,43	2,3	0,10	0,6
Co-analgésiques					
Phloroglucinol (mg/kg/8h)	3,18	1,19	5	1,3	3,15
Trimébutine (mg/kg/8h)	3,8	-	4,5	3,1	-

*posologie en fonction de la norme supérieure (N) qui est de 4 mg/kg/j en 3 doses.

** posologie en fonction de la norme supérieure (N) qui est de 2 mg/kg/j en 2 doses.

La douleur a été réévaluée au cours de l'hospitalisation chez 28 patients (18,30%). Le délai moyen de disparition de la douleur était de 3,8 jours \pm 2,6 jours (extrêmes 0,6 et 14 jours) et ce délai était corrélé à l'intensité de la douleur à l'admission ($p=0,002$). Le traitement administré n'avait pas d'influence sur ce délai. Les douleurs des CVO ostéo-articulaires et abdominales disparaissaient dans un délai de 3 à 7 jours alors que celle des CVO mixtes disparaissaient dans un délai inférieur à 3 jours ($p<0,05$). La durée d'hospitalisation était plus longue chez les patients qui avaient présenté des CVO ostéo-articulaires ($p=0,004$). La durée moyenne d'hospitalisation était de 7,63 jours \pm 3,7 jours avec des extrêmes de 1 et 18 jours. Le taux de létalité était de 3,28%.

DISCUSSION

Les enfants drépanocytaires étaient hospitalisés dans 81,18 % des cas pour CVO sévère. Ouédraogo-Yougbaré et al. au Burkina-Faso en 2014 et Boiro et al. au Sénégal en 2016 avaient rapporté une fréquence similaire de 83,3 % [6,7]. Ce qui confirme la première place des CVO dans les causes d'hospitalisation des enfants drépanocytaires. Le délai moyen de consultation était de 3,7 jours. Ce délai un peu long pourrait s'expliquer par le parcours de soins passant par l'automédication à domicile, les centres de santé périphériques avant le recours à l'hôpital suite à l'échec de la prise en charge. Les médicaments utilisés en automédication pour traiter la douleur étaient le paracétamol et l'ibuprofène. Ce qui montre que les pratiques n'ont pas évoluées car le même constat avait été

fait par Gbadoé et *al.* au Togo dans les années 1990 [8]. Le métamisole sodique et le paracétamol étaient les principaux antalgiques administrés dans les centres périphériques avant la référence. Même si le tramadol n'avait été administré que dans 6,45%, on note un changement progressif des habitudes de prescription face à ces douleurs intenses que représentent les CVO [9]. La douleur n'avait été évaluée à l'admission que dans un tiers des cas. Le faible taux d'évaluation de l'intensité de la douleur pourrait s'expliquer par le manque de formation du personnel. L'évaluation de la douleur chez l'enfant est délicate, prend du temps, et doit se faire en utilisant les échelles d'auto-évaluation et/ou d'hétéro-évaluation.

Les patients avaient reçu les antalgiques de palier I seuls ou en association entre eux ou encore en association aux antalgiques du palier II. Aucun patient n'avait reçu d'antalgique de palier III. Ce traitement était inadapté à l'intensité de la douleur dans 60% des cas. Mbassi et *al.* au Cameroun [4] avaient fait le même constat avec l'utilisation de l'association des antalgiques de palier I et II dans 81,4% et du palier III associé au palier I dans seulement 8,8%. Les associations entre palier I et II constituent une alternative au palier III dans les pays en voie de développement où les antalgiques du palier III sont peu accessibles. L'association des antalgiques de même palier n'est pas recommandée en dehors du paracétamol et d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Par contre, celle des antalgiques de paliers différents peut être synergique et potentialisatrice. Le paracétamol était associé au kétoprofène dans 26,14% des cas. Le kétoprofène est un AINS dont l'utilisation dans la prise en charge des douleurs dans les CVO sévères est très fréquente bien que son indication soit limitée aux enfants de plus de 15 ans. En France, il est utilisé hors autorisation de mise sur le marché (AMM) à partir de un an à la dose de 1mg/kg/8h à la 3^{ème} étape de la prise en charge des cas de CVO sévère après l'inhalation du mélange équimolaire d'oxygène et du protoxyde d'azote (MEOPA) en 1^{ère} étape et l'utilisation de la morphine ou de la nalbuphine à la 2^{ème} étape [5,10]. A défaut de ces deux premières étapes, le kétoprofène a donc gagné sa place dans les pays en développement pour le traitement de la douleur liée aux CVO chez l'enfant. Son effet anti-inflammatoire est également bénéfique vu le processus inflammatoire important décrit dans les mécanismes physiopathologiques des CVO. L'association d'adjuvants aux opioïdes a été évaluée au cours d'une méta-analyse et a conclu à un effet analgésique supplémentaire pour la réduction de la douleur pour les ajouts d'arginine et d'ibuprofène à la morphine. Une dose significativement plus faible d'opioïde était nécessaire lorsqu'elle était administrée en complément de l'arginine, du monoxyde d'azote inhalé et de la méthylprednisolone [11].

Le fait que le kétoprofène soit utilisé seul ou en association au paracétamol peut expliquer sa posologie élevée observée dans notre étude. L'antalgique de palier II le plus utilisé dans notre étude était le néfopam (n=79 soit 51,63%). Il est utilisé hors AMM avant 15 ans en France. Pondarré et *al.* [12] ont rapporté son utilisation en association avec les antalgiques de palier I. Peu d'études ont été réalisées sur le néfopam chez l'enfant en

raison de sa contre-indication avant l'âge de 15 ans. Son fort taux d'utilisation dans notre étude peut s'expliquer par l'indisponibilité des autres antalgiques du palier II et par la réticence des praticiens à utiliser le tramadol dont l'accoutumance est redoutée chez l'enfant. Il est nécessaire de faire d'autres études sur l'utilisation du néfopam chez l'enfant en recherchant ses effets indésirables comme l'hyperexcitabilité, les hallucinations, la sécheresse buccale, la tachycardie ou encore la dépendance [13]. Le tramadol est utilisable chez l'enfant à partir de 3 ans par voie injectable à raison de 1 à 2 mg/kg/j en 3 ou 4 prises. Il était l'antalgique le moins utilisé dans notre étude (7,19%) et la posologie moyenne était élevée (3,19 mg/kg/12h). Bien que Erhan et al [14] l'aient recommandé suite à leurs travaux, son utilisation dans la prise en charge des douleurs liées aux CVO chez l'enfant drépanocytaire se heurte à d'autres difficultés liées à son métabolisme. En effet, selon l'Organisation mondiale de la santé, les opioïdes faibles tels que le tramadol et la codéine peuvent être utilisés en plus du paracétamol et de l'ibuprofène pour la douleur nociceptive modérée chez les enfants et les adultes. Cependant, la prescription de la codéine est limitée depuis 5 ans chez les enfants en raison du risque de surdosage mortel lié à l'activité variable du cytochrome P450 (CYP) 2D6 qui bioactive la codéine en la transformant en morphine. Même si le tramadol a été considéré comme une alternative sûre à la codéine, il est bien établi que les effets pharmacodynamiques des opioïdes du tramadol, son efficacité et sa tolérance, sont également largement influencés par l'activité du CYP2D6. Pour cette raison le tramadol ne constitue pas une alternative aussi sûre à la codéine. En cas de prise en charge nociceptive de la douleur chez les patients hospitalisés, la prescription de tramadol à la dose minimale efficace, chez un enfant sous une forme posologique appropriée et après que des instructions claires aient été données aux parents, reste raisonnable sur la base des données actuelles. Dans toutes les autres situations, la morphine doit être préférée pour les états de douleur nociceptive sévère [15]. Certains auteurs ont rapporté que l'ajout du tramadol programmé chez les patients recevant de la morphine en concomitance démontre une tendance à une diminution de l'utilisation de la morphine [16]. L'utilisation de la morphine et ses dérivés reste donc incontournable dans la prise en charge des douleurs liées aux CVO chez les patients drépanocytaires hospitalisés. Il est important que les praticiens dans les pays en voie de développement s'y habituent et plaident pour leur disponibilité dans les pharmacies hospitalières. La morphine par voie injectable peut s'utiliser dès la naissance. La posologie minimale efficace doit être recherchée afin de limiter les effets secondaires tels que les vomissements et la constipation. Elle peut être utilisée par voie intraveineuse continue avec titration ou par la méthode d'analgésie contrôlée par le patient. Toutes ces contraintes et ses effets indésirables découragent son utilisation par voie injectable dans nos milieux où la surveillance des patients en réanimation pose un problème de manque de personnel soignant. Une étude américaine a rapporté d'importantes erreurs dans l'administration des opioïdes en milieu hospitalier [17].

La morphine par voie orale ou les morphiniques tels que la nalbuphine et la buprénorphine constituent donc une bonne alternative à la voie injectable. En dehors de tous ces moyens antalgiques décrits plus haut, l'inhalation d'un mélange équimolaire d'oxygène et du protoxyde d'azote est recommandé en première intention dans la mesure du possible pour soulager le patient en attendant la prise de la voie veineuse mais cette possibilité n'existe pas encore au Togo. L'autre moyen incontournable dans la prise en charge des douleurs liées aux CVO, et qui avait été utilisé chez tous nos patients, est l'hyperhydratation. En effet il est recommandé une hyperhydratation à raison de 2 à 2,5l/m²/j sans dépasser 3l/m²/j [10,18,19]. Le délai moyen de disparition des douleurs était de 3,8 jours ± 2,6 jours. Normalement, sous un traitement antalgique adapté et bien conduit avec de la morphine, la douleur doit disparaître dès le premier jour d'hospitalisation [5,10].

CONCLUSION

Les CVO sévères représentent le premier motif d'hospitalisation des enfants drépanocytaires et les localisations ostéo-articulaires sont les plus fréquentes. La douleur n'était pas évaluée systématiquement à l'admission des patients ni lors des visites en salle d'hospitalisation. Le traitement antalgique était inadéquat par rapport à l'intensité de la douleur. Il est indispensable de faire un plaidoyer pour l'utilisation de la morphine dans la prise en charge des CVO sévères.

RÉFÉRENCES

1. Organisation Mondiale de la Santé. La drépanocytose : Une stratégie pour la région africaine de l'OMS : Soixantième session. Malabo. Document OMS AFR/RC60/15 du 11 juin 2010. [cité le 19/12/2022] disponible sur www.apps.who.int.
2. Dodo R, Zohoun A, Baglo T, Mehou J, Anani L. Urgences drépanocytaires au Service des Maladies du Sang du Centre National Hospitalier Universitaire-Hubert Koutoukou Maga de Cotonou, Benin. *Pan Afr Med J*. 2018; 30:192.
3. Banza MI, Mulefu JP, Lire LI, N'dwala YTB, Tshiamala IB, Cabala VPK. Pathologies digestives associées à la drépanocytose à Lubumbashi: aspects épidémiologiques et cliniques. *Pan Afr Med J*. 2019; 33: 253.
4. Mbassi ADH, Dongo FD, Ngo SU, Mafo FV, Alima YA, Njom NAE et al. Aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques des crises vaso-occlusives chez les enfants drépanocytaires en milieu hospitalier à Yaoundé. *Health Sci Dis*. 2017;18(4):89-97.
5. Angoulvant F, Redant S, Holvoet L, Millet B, Ferster A, Andreu-Gallien J. Prise en charge de la douleur des enfants drépanocytaires aux urgences : recommandations et état des lieux dans le Réseau Mère-Enfant de la francophonie. *Réanimation* 2011 ; 20 : 516-24.
6. Ouédraogo-Yugbaré SO, Tiendrebeogo J, Koueta F, Sawadogo H, Dao L, Ouédraogo P et al. Syndromes drépanocytaires majeurs chez les enfants de 0 à 15 ans à Ouagadougou: marqueurs génétiques et caractéristiques cliniques. *Pan Afr Med J*. 2014; 19:215.
7. Boiro D, Guèye M, Thiongane A, Ndongo AA, Hounbadji M, Keita Y et al. Drépanocytose chez l'enfant, profils clinique et évolutif: à propos de 138 cas suivis au service de pédiatrie de l'hôpital Abass Ndao de Dakar. *Med Afr Noire* 2016 ; 63 : 326-32.
8. Gbadoé AD, Atakouma DY, Akoli A, Assimadi JK. Traitement à domicile de la crise vaso-occlusive par les drépanocytaires au Togo. *Arch Ped* 1999 ; 6 (9) : 958-961.
9. Gbadoé AD, Foovi K, Atakouma DY, Dogba MA, Nyandanu M, Kessié K, et al. Traitement de la crise vaso-occlusive drépanocytair. Enquête auprès du personnel soignant de la commune de Lomé. *Ann Péd (Paris)* 1999 ; 46 :193-8.
10. HAS. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent : Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Juin 2010. [cité le 12/08/2022]. Disponible sur le www.has-santé.fr
11. Kannan S, Sivaramakrishnan G. Adjuvant Interventions With Opioids for Vaso-occlusive Crisis in Sickle Cell Disease : a Mixed Treatment Network Meta-analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *J Opioid Manag*. 2020 ; 16(4): 267-75.
12. Pondarré C, Guitton C, Hau I, Ngo J, Thuret I. Prise en charge pratique des complications aiguës de la drépanocytose chez l'enfant. *Perfectionnement en pédiatrie*. 2018 ; 6061(4) : 227-90.
13. Rakotondrainibe A, Randriamizao HMR, Rasoaherinomenjanahary F, Randrianarimanana HM, Rajaonera AT, Samison LH, et al. Effets secondaires du nefopam selon le mode d'administration en intraveineux. *Revue Tropicale de Chirurgie* 2018 ; 11 : 3-6.
14. Erhan E, Inal MT, Aydinok Y, Balkan C, Yegul I. Tramadol infusion for the pain management in sickle cell disease: a case report. *Pediatric anesthesia*, 2007 ; 17(1) : 84-86.
15. Rodieux F, Vutskits L, Posfay-Barbe KM, Habre W, Piguet V, Desmeules JA and al. When the safe alternative is not that safe: Tramadol rescribing in children. *Frontiers in Pharmacology*. 2018 ; 9 : 148.
16. Borgerding MP, Absher RK, So TY. Tramadol use in pediatric sickle cell disease patients with vaso-occlusive crisis. *World J Clin Pediatr*. 2013; 2 (4): 65-9.
17. Greaney D, Roy R, McDonnell C. Opioid-related Harm in a Quaternary Pediatric Hospital: a 5-year Review. *J Opioid Manag*.2020 ; 16(5) : 375-382.
18. Vargas-Schaffer G. L'échelle analgésique de l'OMS convient-elle toujours? Vingt-quatre années d'expérience. *Can Fam Physician*. 2010; 56 (6) : 202-5.
19. HAS. Prise en charge de la douleur chez l'enfant : Alternatives au palier 2. Octobre 2014. [cité le 12/08/2022]. Disponible sur le www.has-santé.fr.