

# Complications aiguës de la drépanocytose

Les complications qui menacent de façon aiguë le sujet drépanocytaire sont nombreuses et graves : crises vaso-occlusives, syndrome thoracique, priapisme... L'hospitalisation (y compris en soins intensifs) doit être rapide en cas de fièvre ou de douleurs inhabituelles ou associées à des signes extra-osseux.

Anoosha Habibi, Dora Bachir, Bertrand Godeau\*

Il existe une grande hétérogénéité dans l'expression phénotypique des syndromes drépanocytaires majeurs. Environ 15 % des patients atteints de ce syndrome développent une maladie grave. Il faut néanmoins souligner que tous les patients, y compris ceux chez qui l'évolution de la maladie paraît bénigne, sont exposés à la survenue brutale et imprévisible de complications vaso-occlusives pouvant engager le pronostic vital.<sup>1-4</sup>

L'histoire naturelle de la maladie peut schématiquement être divisée en 4 étapes :<sup>4</sup>

- *la période néonatale* (0 à 3 mois), asymptomatique, car le nouveau-né est protégé par l'hémoglobine fœtale ;

- *la petite enfance* ; des manifestations cliniques graves peuvent survenir dès l'âge de 3 mois, et les 5 premières années de vie sont la période où le pronostic vital est clairement mis en jeu ; les complications sont essentiellement la séquestration splénique aiguë responsable de l'anémie la plus fréquente et la plus grave à cet âge, les infections et plus particulièrement celles causées par *Streptococcus pneumoniae*, et les crises vaso-occlusives qui concernent préférentiellement les mains et les pieds (syndrome pieds-mains) ;

- *l'adolescence* pendant laquelle les crises vaso-occlusives

osseuses hyperalgiques dominent la symptomatologie ; les accidents vasculaires cérébraux et les syndromes thoraciques aigus sont plus rares mais de pronostic plus sévère ;

- *l'âge adulte* où les infections et l'anémie aiguë deviennent plus rares ; ce sont les crises douloureuses osseuses et les syndromes thoraciques aigus qui sont alors les principales causes d'hospitalisation ; les complications chroniques (tableau 1) pouvant toucher pratiquement tous les organes sont une grande part des soins chez les patients les plus âgés.

L'amélioration de la prise en charge pédiatrique permet à la très grande majorité des enfants d'atteindre l'âge adulte dans les pays occidentaux.<sup>5,6</sup>

## CRISE VASO-OCCLUSIVE OSSEUSE

Les crises vaso-occlusives peuvent prendre différentes formes selon l'organe atteint (douleurs abdominales, osseuses, arthrite aseptique, ostéonécrose, infarctus pulmonaire...). Parmi elles, les formes ostéo-articulaires sont les plus fréquentes chez l'adulte, et sont le principal motif de recours aux soins et la première cause d'hospitalisation.

L'étude prospective de 66 malades adultes admis dans notre institution pour une crise vaso-occlusive osseuse

\*Service de médecine interne, unité des maladies génétiques du globule rouge et d'aphérèse, CHU Henri Mondor, 94010 Créteil  
Courriel : anoosha.habibi@hmn.ap-hop-paris.fr

## Complications chroniques de la drépanocytose

■ Ostéonécrose : épaules, hanches, vertèbres...
■ Cœur : cardiomyopathie dilatée
■ Poumon : insuffisance respiratoire chronique, hypertension artérielle pulmonaire, hypoxie chronique
■ Rein : tubulopathie distale, glomérulopathie, insuffisance rénale
■ Foie : hépatite C chronique post-transfusionnelle, hémochromatose secondaire
■ Lithiase biliaire pigmentaire, cholécystite
■ Rétinopathie drépanocytaire
■ Impuissance post-priapisme
■ Atteinte de l'oreille interne : syndrome vestibulaire, surdité

Tableau 1

nous a permis de mieux en préciser les caractéristiques. L'atteinte peut être monosegmentaire dans 1 tiers des cas, mais la majorité des malades ont 2 ou plusieurs localisations osseuses douloureuses. Les membres inférieurs et le rachis sont touchés dans plus de 50 % des cas. L'atteinte des membres inférieurs peut s'accompagner d'un épanchement articulaire réactionnel au niveau des genoux lorsque l'infarctus osseux siège au voisinage de l'articulation. Celle des membres supérieurs et en particulier des coudes et des diaphyses humérales est retrouvée dans 40 % des cas. L'atteinte du gril costal est plus rare, mais elle doit faire craindre la survenue d'un syndrome thoracique. L'atteinte des mandibules ou de la voûte crânienne est possible, mais elle n'est notée que dans 5 % des cas. La douleur est intense, et l'échelle visuelle analogique (EVA) à l'admission est le plus souvent supérieure à 70 mm sur une échelle comprise entre 0 et 100 mm. Une fièvre supérieure à 38 °C est présente dans 15 % des cas, même en l'absence d'infection.

Au niveau biologique, le taux moyen de leucocytes est élevé ( $15 \times 10^9/L$ ) de même que la protéine C-réactive (CRP) [moyenne : 65 mg/L] en dehors de toute complication infectieuse. L'hémoglobine est habituellement proche des valeurs observées à l'état basal, c'est-à-dire proche de 8 g/dL dans les formes homozygotes SS et 10 à 11 g/dL dans les formes hétérozygotes composites (SC ou SB-thalassémie). Une majoration de l'anémie par rapport aux valeurs observées à l'état basal doit faire craindre la survenue d'une complication. Les LDH (lactico-déshydrogénases) sont également augmentées. L'importance de l'augmentation des LDH et de la CRP pourrait avoir une valeur pronostique.

La crise vaso-occlusive peut exceptionnellement évoluer vers un tableau de défaillance multiviscérale de physiopathologie imprécise, associant de la fièvre, une atteinte cardiaque, respiratoire et rénale avec des troubles de l'hémostase à type de consommation, une rhabdomyolyse et une chute importante de l'hémoglobine. En l'absence de support transfusionnel et de mesures de réanimation, un tel tableau peut aboutir au décès.<sup>7,8</sup>

## Prise en charge thérapeutique

Elle comprend, d'une part le traitement symptomatique de la douleur, et d'autre part la lutte contre les facteurs susceptibles de la pérenniser (tableau 2).

### La prise en charge de la douleur

Pour chaque crise débutante d'intensité modérée, non accompagnée de fièvre ou de signes de gravité (signes respiratoires, fièvre supérieure à 38,5 °C), le traitement est commencé à domicile. Les antalgiques sont prescrits en tenant compte des habitudes du patient et sont adaptés à l'intensité de la douleur. L'intérêt des morphiniques à action rapide per os au domicile des patients est débattu. Cette automédication peut masquer les symptômes et entraîner un retard diagnostique et de prise en charge, à l'origine de complications. Une dépendance aux opioïdes peut être redoutée lors de mauvais usages ou en cas de troubles psychologiques (syndromes dépressifs, syndromes anxieux, troubles de la personnalité...).

Lorsque la crise vaso-occlusive est sévère et dès que les mesures thérapeutiques simples précitées sont en échec, l'hospitalisation est nécessaire et le recours aux opioïdes justifié d'emblée. Les critères d'hospitalisation sont précisés dans le tableau 3.

*La morphine* est prescrite par voie intraveineuse. La dose de la première injection est équivalente en mg à 1/10 du poids en kg (soit p. ex. 5 mg pour un adulte de 50 kg) puis des bolus supplémentaires de 3 mg à des intervalles de 15 minutes sont administrés jusqu'à l'obtention d'un soulagement relatif (EVA < 40 mm). Les seuls facteurs limitants sont l'échelle de sédation et la fréquence

## Traitement de la crise vaso-occlusive

■ <b>Traitement antalgique efficace</b>
■ <b>Lutte contre la falciformation des hématies</b> : hydratation abondante par voie veineuse ou per os, associée à l'alcalinisation par l'eau de Vichy
■ <b>Réchauffement local</b> : bouillottes, anti-inflammatoires locaux
■ <b>Oxygénothérapie</b> en cas de manifestations pulmonaires et d'hypoxie
■ <b>Apport de folates systématique</b> afin de prévenir une carence aiguë en folates
■ <b>Antibiothérapie non systématique</b> sauf chez l'enfant en cas de fièvre, et chez l'adulte lorsqu'il y a un point d'appel infectieux. Si antibiothérapie, spectre couvrant les infections à pneumocoques de sensibilité intermédiaire à la pénicilline
■ <b>Transfusion</b> : les anémies profondes (Hb < 6 g/dL) mal tolérées sont les seules indications de la transfusion simple, mais un échange transfusionnel peut être proposé dans toutes les crises vaso-occlusives graves, ou persistantes malgré un traitement symptomatique bien conduit

Tableau 2

## CE QUI EST NOUVEAU

## SUR LE PLAN ÉPIDÉMIOLOGIQUE

- Les progrès de la prise en charge pédiatrique et les mouvements de population expliquent que la drépanocytose soit désormais un problème de santé publique. On estime à plus de 5 000 le nombre de patients atteints de syndrome drépanocytaire majeur en métropole.
- Les crises vaso-occlusives et les syndromes thoraciques sont les 2 premiers motifs d'hospitalisation chez l'adulte.
- Les complications vaso-occlusives représentent près de 50 % des causes de décès chez l'adulte, alors que les complications infectieuses sont moins fréquentes que chez l'enfant.

## SUR LE PLAN CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

- Les progrès réalisés dans l'appréciation de la douleur et le maniement des morphiniques en milieu hospitalier (en particulier liés à l'utilisation de pompes d'analgésie autocontrôlées) ont nettement amélioré la prise en charge de la crise vaso-occlusive douloureuse. Des travaux de recherche sont actuellement en cours afin d'évaluer l'intérêt d'autres voies thérapeutiques (vasodilatateurs, monoxyde d'azote...).
- La meilleure compréhension de la physiopathologie des syndromes thoraciques a permis d'en améliorer la prise en charge avec notamment l'évaluation et le développement de nouvelles voies thérapeutiques (spirométrie incitative, ventilation non invasive, inhalation de monoxyde d'azote).
- La gravité de certaines complications vaso-occlusives nécessite une admission assez facile en unité de soins intensifs.

respiratoire. L'adjonction de paracétamol est systématique afin de diminuer la dose totale de morphine et de limiter ainsi les risques d'effets secondaires (hypoventilation, nausées, prurit, constipation).

Au cours des crises les plus sévères, on envisage ensuite le recours à la morphine à débit continu, en plus des bolus qui peuvent être réalisés toutes les 2 à 4 heures, en fonction de l'intensité des douleurs. Il faut cependant savoir que l'administration de morphine en continu est source d'hypoventilation, et la dose de 2 mg/h pour les adultes de plus de 50 kg ne doit pas être dépassée ; ce mode d'administration nécessite une surveillance rigoureuse et répétée de l'état de conscience. Il est important que la morphine soit administrée par l'intermédiaire d'une tubulure « anti-retour » afin d'éliminer le risque de surdosage brutal qui peut être lié à un phénomène de rinçage des tubulures lors des manipulations des perfusions. Une ampoule de naloxone (Narcan) doit toujours être disponible pour pallier les situations d'urgence liées à un surdosage. Si le malade n'est pas soulagé malgré l'administration de morphine en continu, il faut rapprocher les bolus et non augmenter le débit de la pompe au-delà de 2 mg/h en raison des risques respiratoires des fortes doses en continu.

La solution idéale est l'utilisation des pompes PCA

(*patient control analgesia*).<sup>9</sup> Ces pompes ont l'avantage de mieux soulager les patients, de diminuer la dose totale de morphine et de sécuriser l'auto-administration. Leur usage nécessite cependant que le personnel soit formé pour l'utilisation et que le patient soit coopérant.

Les antalgiques adjuvants sont utiles afin de diminuer la consommation de morphine.

*Le paracétamol* est prescrit de façon systématique jusqu'à 4 g/24 h.

*Les anti-inflammatoires non stéroïdiens* (AINS) sont couramment utilisés. Une étude contrôlée menée dans notre institution n'a cependant pas confirmé l'efficacité du kétoprofène (Profénid) au cours des crises vaso-occlusives nécessitant des hospitalisations. L'utilisation des AINS est par ailleurs déconseillée au cours des états infectieux alors que les crises sont parfois accompagnées de fièvre et d'hyperleucocytose, ce qui rend difficile la manipulation de ces produits. Ils pourraient en revanche être utiles lorsqu'ils sont prescrits à un stade plus précoce, avant même l'admission en milieu hospitalier.

*L'aspirine* est déconseillée, car elle peut induire une acidose et des hémorragies sous-périostées.

*Les corticoïdes* par voie générale ont été proposés et permettent de réduire la durée de la crise. Ils majorent malheureusement le risque de récurrence et de survenue d'un syndrome thoracique aigu. Nous déconseillons donc leur emploi.

## Les circonstances qui doivent faire hospitaliser un patient drépanocytaire ?

- Crise douloureuse fébrile
- Température supérieure à 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 48 h 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

Tableau 3

## Indication des transfusions\* au cours des syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte

- Anémie profonde **cliniquement mal tolérée** (le chiffre de l'hémoglobine doit toujours être interprété en fonction du chiffre observé à l'état basal)
- Crise vaso-occlusive qui ne s'améliore pas malgré un traitement symptomatique bien conduit, ou effets secondaires limitants de la morphine lors d'une crise hyperalgique
- D'emblée au cours d'un syndrome thoracique grave (hypoxémie profonde, images thoraciques bilatérales et extensives)
- Syndrome thoracique de gravité intermédiaire, mais ne répondant pas au traitement symptomatique après 48 à 72 h d'évolution (extension des images radiographiques, persistance de la fièvre et des douleurs thoraciques, majoration de la dyspnée et de l'hypoxie)
- Priapisme aigu avec plus de 3 h d'évolution et absence d'efficacité des injections intracaverneuses d'étiléfrine (Effortil)
- Accident vasculaire cérébral ischémique (l'intérêt des transfusions au cours des accidents hémorragiques est en revanche discuté)
- Infection sévère intercurrente
- Toute complication grave intercurrente pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou fonctionnel
- À discuter au cas par cas avant une intervention chirurgicale
- Survenue de manifestations vaso-occlusives pendant la grossesse (avis spécialisés)\*\*

**Tableau 4** \* Il peut s'agir soit d'une transfusion simple en cas d'anémie profonde, soit d'un échange transfusionnel partiel (de 30 à 50 mL/kg selon la gravité de la situation) lorsque le taux d'hémoglobine est voisin de celui observé à l'état basal. L'objectif de l'échange transfusionnel est d'abaisser le pourcentage d'hémoglobine S en dessous de 30 à 50 %. Il consiste à effectuer une saignée associée à une transfusion de concentrés érythrocytaires, pour éviter une augmentation de la viscosité sanguine qui pourrait être induite par une transfusion simple.  
\*\* Notre attitude est de pratiquer des échanges transfusionnels à partir de 22 semaines d'aménorrhée, toutes les 3 semaines jusqu'à l'accouchement.

*Le néfopam (Acupan)* peut être utilisé de façon concomitante lors des douleurs intenses.

### La prise en charge de l'anxiété

L'anxiété générée par la crise douloureuse peut être confondue avec la douleur et en abaisser le seuil. Dans cette situation, le rôle de la prise en charge psychologique est très important et on peut également être amené à utiliser les antihistaminiques, tels que l'hydroxyzine (Atarax), en évitant l'usage des benzodiazépines qui risquent d'induire une hypoventilation lorsqu'elles sont associées à des morphiniques.

### Le traitement symptomatique de la crise

Il comprend :

– *la lutte contre la falciformation des hématies*<sup>1,2</sup> grâce à une hydratation abondante par voie veineuse ou per os,

associée à l'alcalinisation par la prise d'eau de Vichy ; l'oxygénothérapie est utile en cas de manifestations pulmonaires et d'hypoxie ;

– *l'apport systématique de folates* afin de prévenir une carence aiguë en folates ;

– *l'antibiothérapie* qui n'est pas systématique sauf chez l'enfant dès l'existence d'une fièvre, et chez l'adulte lorsqu'il existe un point d'appel infectieux ; un traitement probabiliste par amoxicilline à la dose de 50 mg/kg peut se justifier devant une fièvre nue élevée.

### La place de la transfusion

La transfusion est le traitement le plus efficace des crises vaso-occlusives graves, en diminuant le taux de l'hémoglobine S pathologique et rompant ainsi le cercle vicieux de la falciformation.<sup>10</sup> Elle est réservée à des indications très strictes du fait, d'une part des risques d'allo-immunisation chez ces patients polytransfusés dont les phénotypes érythrocytaires sont très différents de ceux des donneurs de sang en majorité d'origine européenne, et d'autre part de la surcharge martiale responsable d'hémochromatose.

Les indications de la transfusion sont précisées dans le tableau 4.

Afin de limiter le risque d'allo-immunisation, elle doit être réalisée avec du sang phénotypé dans les systèmes les plus immunogènes (Rh Kell) et de préférence compatibilisé. Les modalités de la transfusion doivent également tenir compte du taux d'hémoglobine. Si la transfusion est indiquée pour faire céder une crise vaso-occlusive grave mais que le taux d'hémoglobine du patient est voisin de celui observé à l'état basal (p. ex. 8 g/dL pour une forme homozygote SS), il faut proscrire une transfusion simple qui risque d'augmenter de manière trop importante le taux d'hémoglobine et de favoriser la survenue d'un accident vaso-occlusif grave par augmentation de la viscosité sanguine. On réalise alors un échange transfusionnel qui consiste à effectuer une saignée de 400 à 500 cm<sup>3</sup> puis à transfuser des concentrés érythrocytaires volume pour

### Circonstances favorisant la survenue d'une crise

- **Déshydratation** : défaut d'apport, perte excessive, alcool, hyperthermie
- **Acidose** : infection, néphropathie
- **Hypoxémie locale ou générale** : effort musculaire, altitude, voyage en avion, réveil post-anesthésie, tabac, hachisch, garrot, compression segmentaire, surdosage en analgésique, pathologie oto-rhino-laryngée obstructive
- **Troubles hormonaux** : grossesse, période menstruelle, hypoaldostéronisme secondaire
- **Exposition au froid, stress majeur**
- **Corticoïdes**

**Tableau 5**

## Syndrome thoracique : une détresse respiratoire aiguë favorisée par de nombreux facteurs

Le syndrome thoracique aigu est caractérisé par une occlusion vasculaire qui a lieu probablement au niveau de la veine pulmonaire post-capillaire. Cette agression pulmonaire aiguë, qui peut évoluer vers le syndrome de détresse respiratoire aigu, est rarement primitive, elle est déclenchée par un certain nombre de causes dont les 4 principales sont : 1. les pneumopathies infectieuses bactériennes ou virales ; 2. les embolies graisseuses ou plus rarement fibrino-cruoriques ; 3. les thromboses in situ ; 4. les hypoventilations d'origine algique, ou dues à des infarctus osseux ou à des pathologies sous-diaphragmatiques, plus rarement secondaires à un surdosage en opiacés.<sup>1</sup> La fréquence de ces différentes causes est variable suivant la prise en charge et l'âge des patients. Chez l'enfant, les syndromes thoraciques sont associés à des infections hivernales virales ou à germes apparentés ; chez l'adulte, l'embolie graisseuse est retrouvée dans 2 tiers des

épisodes. Ces différentes causes expliquent probablement les profils cliniques différents, avec notamment une fréquence élevée (75 à 80 %) de crises vaso-occlusives associées chez l'adulte. Enfin ces facteurs étiologiques sont souvent associés chez un même patient, ce qui rend ce syndrome multifactoriel.

### LES PHÉNOMÈNES D'OCCLUSION VASCULAIRE LOCAUX SONT FAVORISÉS PAR DIFFÉRENTS FACTEURS

*L'adhérence des globules rouges* sur l'endothélium vasculaire favorisée par l'hypoxie ou la libération d'acides gras (embolies graisseuses) stimule l'expression des molécules d'adhésion, non seulement à la surface du globule rouge (intégrines VLA-4, CD36), mais aussi au niveau de l'endothélium (molécules d'adhésion VCAM-1, CD36).

*Un trouble du tonus vasculaire* : l'hypoxie favorise localement la libération d'endothéline 1 puissant vasoconstricteur et diminue la pro-

duction locale de monoxyde d'azote (NO), par action sur la NO-synthase constitutive de la cellule endothéliale, favorisant ainsi la vasoconstriction. Des données récentes suggèrent que l'hémoglobine libre plasmatique, conséquence de l'hémolyse chronique peut également limiter la bioactivité du NO et augmenter l'expression de VCAM-1, E-sélectine et de l'endothéline, aggravant encore la vasoconstriction locale.

*L'état d'hypercoagulabilité* favorise probablement la constitution de thrombus microvasculaires. La prévalence des thromboses macrovasculaires reste à établir chez ces patients, notamment au cours du syndrome thoracique aigu. Aucune donnée clinique ne suggère que les anticoagulants pourraient être efficaces au cours du syndrome thoracique.

L'aggravation de l'hypoxie locale du fait de l'atteinte pulmonaire contribue à majorer l'hypoxémie et la polymérisation de l'hémoglobine S, aggravant encore le syndrome thoracique. Cette hypoxie locale représente le facteur principal de falciformation et d'occlusion vasculaire. ▶

volume. Cette précaution est inutile si le taux d'hémoglobine est nettement inférieur à celui observé à l'état basal, et une transfusion simple peut alors être réalisée. Il est souhaitable d'effectuer une électrophorèse de l'hémoglobine dans les 24 heures après la transfusion afin de mesurer le taux d'hémoglobine S résiduel. L'objectif est d'abaisser ce taux à moins de 50 %, voire moins de 30 % au cours des complications vaso-occlusives les plus graves, telles qu'un priapisme, un accident vasculaire cérébral ou un syndrome thoracique grave.

### Le traitement préventif

Il consiste à éviter les circonstances favorisant le déclenchement d'une crise vaso-occlusive (tableau 5). Il est également nécessaire que le patient observe le repos au décours d'une crise, sachant que près de 15 % des malades hospitalisés pour une crise osseuse sont admis à nouveau dans les 15 jours suivant une première hospitalisation en raison d'une récidive de la crise. Le repos et l'arrêt de l'activité physique sont des points essentiels du traitement.

### SYNDROME THORACIQUE AIGU

Le syndrome thoracique est le 2<sup>e</sup> motif d'hospitalisation. Il s'agit d'une pathologie potentiellement grave dont la morta-

lité approche 5 % dans certaines séries et qui représente près de 25 % des causes de décès chez l'adulte.<sup>6,11,12</sup>

Il est caractérisé par la survenue d'une douleur thoracique associée à une symptomatologie pulmonaire (dyspnée, toux, expectoration), et une fièvre. Il existe un foyer pulmonaire clinique ou radiologique, associé dans 50 % des cas à un épanchement pleural. Le syndrome thoracique est accompagné d'une crise vaso-occlusive osseuse dans plus de 80 % des cas chez l'adulte, alors qu'il est souvent isolé chez l'enfant. Il existe une hyperleucocytose même en l'absence d'infection. Les gaz du sang artériel révèlent une hypoxémie, associée à une hypercapnie témoignant d'une hypoventilation alvéolaire, dans presque 50 % des cas. Les prélèvements bactériologiques sont le plus souvent négatifs, car le syndrome thoracique est rarement d'origine infectieuse chez l'adulte.<sup>13</sup> La physiopathologie est en effet complexe et non univoque (v. encadré).

### Traitement

En raison du risque imprévisible de décompensation brutale de l'état respiratoire, le syndrome thoracique justifie une hospitalisation systématique. Le transfert en unité de soins intensifs doit être envisagé dans les formes sévères

## UN TRAITEMENT COMPLEXE

Le traitement du syndrome thoracique aigu essaie donc d'agir sur ces différents mécanismes physiopathologiques (v. tableau).

L'oxygénothérapie et l'hydratation permettent de diminuer les facteurs favorisant les phénomènes de falciformation. Dans les cas graves, la transfusion ou l'exsanguinotransfusion reste le traitement le plus efficace pour diminuer la falciformation et améliorer les symptômes des patients.

Pour lutter contre l'hypoventilation, l'utilisation d'antalgiques et paradoxalement de morphiniques permet d'obtenir une bonne sédation du patient et d'améliorer l'ampliation thoracique. Des supports ventilatoires ont également été proposés, permettant de recruter et donc d'oxygéner des zones peu ou mal ventilées. Cela a été montré dans les formes peu graves de syndrome thoracique aigu où la spirométrie incitative a dans cette indication un intérêt majeur.

Dans une étude portant sur 38 patients, Bellet *et al.* ont montré que la réalisation de 10 inspirations maximales toutes les 2 h, de 8 à 22 h, chez les patients hospitalisés pour

crise vaso-occlusive réduisait de 48 à 5 % la fréquence de survenue de syndrome thoracique aigu.<sup>2</sup> Il faut donc rappeler l'intérêt de cette technique très simple chez tous les patients hospitalisés pour crise vaso-occlusive ou pour chirurgie abdominale.

Dans les formes plus graves, une étude contrôlée menée dans notre institution suggère que la ventilation non invasive, par aide inspiratoire, permet d'améliorer les échanges gazeux des patients (données en cours de publication). Le réel bénéfice clinique de cette technique dans cette indication reste cependant à démontrer.

Une possible infection bactérienne est systématiquement traitée par une antibiothérapie couvrant le pneumocoque et les germes intracellulaires (amoxicilline associée aux macrolides ou nouvelle quinolone).

Des traitements plus orientés sur les mécanismes d'inflammation et d'adhérence sont en cours d'étude. Les corticoïdes, qui réduisent la durée d'évolution du syndrome thoracique aigu, ne sont pas recommandés du fait de la majoration du risque infectieux et de la récurrence d'accident vaso-occlusif grave. Le polymère pp188, sorte de surfactant ionique visant

à réduire les interactions globule rouge-endothélium, a été expérimenté dans les crises vaso-occlusives avec une efficacité modérée. Le monoxyde d'azote ou les donneurs de NO (arginine) ont des intérêts potentiels multiples : un effet local sur la vasodilatation pulmonaire et les échanges ventilation-perfusion, un effet systémique sur la vasodilatation périphérique et l'inflammation.<sup>3</sup> Cependant, des données récentes suggèrent que la biodisponibilité du NO est abaissée chez les patients drépanocytaires, ce qui complique l'approche thérapeutique dans cette indication.

**Bernard Maitre**

Antenne de pneumologie, hôpital Henri Mondor  
94010 Créteil Cedex

Courriel : [bernard.maitre@hmn.ap-hop-paris.fr](mailto:bernard.maitre@hmn.ap-hop-paris.fr)

1. **Vichinsky E, Neumayr L, Earles A et al.** Causes and outcome of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1855-65.
2. **Bellet P, Kalinyak K, Shukla R, Gelfand M, Rucknagel D.** Intensive spirometry to prevent acute pulmonary complications in sickle cell disease. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 699-703.
3. **Orringer EP, Casella JF, Ataga KI et al.** Purified poloxamer 188 for treatment of acute vaso-occlusive crisis of sickle cell disease : A randomized controlled trial. *JAMA* 2001 ; 286 : 2099-106.

## Mécanismes et cibles thérapeutiques du syndrome thoracique aigu

PHYSIOPATHOLOGIE	CAUSES PRINCIPALES	TRAITEMENTS SPÉCIFIQUES
■ <b>Hypoventilation</b>	Infarctus osseux (côtes, sternum) Chirurgie abdominale (lithiase vésiculaire) Grossesse	<b>Curatif :</b> Traitement antalgique, ventilation non invasive <b>Préventif :</b> Spirométrie incitative, échange transfusionnel
■ <b>Infections</b>	Pneumocoque (asplénisme) Germes atypiques ( <i>Chlamydia</i> ) Infections virales (enfant)	<b>Curatif :</b> antibiothérapie <b>Préventif :</b> vaccination
■ <b>Agression vasculaire et inflammation</b>	État pro-inflammatoire (hyperleucocytose, cellules endothéliales circulantes marqueurs de l'inflammation)	Anti-inflammatoires ? Anti-adhérence ? NO ?
■ <b>Occlusion vasculaire</b>	Embolie graisseuse : graisse mobilisée lors d'infarctus osseux (os longs) Embolie cruorique Hypoxie locale/falciformation Thrombose in situ	<b>Curatif :</b> Anti-inflammatoires ? NO ? surfactant non ionique ? Anticoagulants (si thrombose) Oxygène <b>Préventif :</b> Antifalciformation et donneur de NO : Hydroxyurée, arginine ? Échanges transfusionnels

Tableau NO : monoxyde d'azote

ou lorsqu'une surveillance rigoureuse ne peut pas être correctement assurée. Les modalités thérapeutiques sont proches de celles des crises osseuses : hydratation, supplémentation en folates, apport d'oxygène et antalgiques. Les morphiniques peuvent être utilisés, même en cas d'hypoxie, ce qui peut justifier une admission en soins intensifs afin de surveiller l'état respiratoire du patient.

Une antibiothérapie couvrant le pneumocoque est systématique si le malade est fébrile, même si une origine infectieuse n'est en cause que dans moins de 20 % des cas.<sup>13</sup> Les anticoagulants à dose efficace sont inutiles. La transfusion ou l'échange transfusionnel sont effectués d'emblée en présence de signes de gravité ou en l'absence d'évolution favorable sous traitement symptomatique.

La kinésithérapie respiratoire est utile pour améliorer l'aplanissement thoracique et lutter contre les atelectasies qui majorent l'hypoxie et risquent ainsi d'aggraver la situation en favorisant la falciformation des hématies. D'autres approches thérapeutiques telles que la ventilation non invasive et l'utilisation du monoxyde d'azote (NO) sont en cours d'évaluation.

Une insuffisance respiratoire chronique et une hypertension artérielle pulmonaire peuvent se développer à la suite d'épisodes répétés de syndromes thoraciques. Le retentissement du syndrome thoracique aigu est évalué à distance de l'épisode par les épreuves fonctionnelles respiratoires.

### Diagnostiques à évoquer devant la survenue d'une anémie aiguë chez un patient atteint d'un syndrome drépanocytaire majeur

#### ■ Hémorragie aiguë

■ **Carence aiguë en folates.** Il existe alors souvent une pancytopenie

■ **Nécrose médullaire étendue** associant pancytopenie, douleurs osseuses habituellement multiples et intenses, et élévation majeure des LDH souvent supérieures à 5 000 UI

■ **Érythroblastopénie**, surtout liée à une infection par le Parvovirus B19. Le diagnostic est suspecté devant la chute du taux des réticulocytes

■ **Séquestration splénique**, surtout observée chez l'enfant, mais rare chez l'adulte. Elle se traduit par une augmentation brutale et douloureuse du volume de la rate

■ **Accident d'allo-immunisation post-transfusionnelle**, qui peut être retardé de plusieurs jours par rapport à la transfusion (hémolyse intravasculaire, disparition d'HbA apportée par les transfusions)

■ **Hémolyse aiguë liée à un déficit associé en G6PD** et favorisée par la prise de certains médicaments (sulfamides, dérivés de la quinine, etc.). Cette complication est exceptionnellement rencontrée chez les patients drépanocytaires

■ **Accès palustre** si séjour récent en pays d'endémie

Tableau 6

## AGGRAVATION DE L'ANÉMIE

Au cours d'une crise vaso-occlusive, le taux d'hémoglobine est normalement peu modifié. Une chute de plus de 2 g/dL du taux de l'hémoglobine doit faire rechercher les complications suivantes (tableau 6).

*La séquestration splénique aiguë*<sup>14</sup> est définie par une augmentation de la taille de la rate de 2 cm et une chute d'hémoglobine d'au moins 2 g/dL. Il s'agit d'une complication fréquente et grave chez l'enfant, plus rare chez l'adulte. L'éducation des parents à la palpation de la rate et la reconnaissance des signes d'anémie aiguë est importante. L'anémie s'aggrave rapidement et nécessite une hospitalisation et une transfusion en urgence. Une splénomélie est parfois justifiée dans les formes graves.

*Une érythroblastopénie due à une infection par le Parvovirus B19*<sup>15</sup> dont le tropisme pour la lignée érythroïde provoque une anémie arégénérative. L'effondrement du taux des réticulocytes à un taux inférieur à  $20 \times 10^9/L$  évoque le diagnostic qui peut être confirmé par la réalisation d'un myélogramme. Le Parvovirus B19 peut être mis en évidence au niveau médullaire par des techniques de biologie moléculaire (*polymerase chain reaction*).

*Une nécrose médullaire étendue*<sup>16</sup> se manifeste par la survenue d'une pancytopenie associée à une augmentation majeure des LDH au cours d'une crise vaso-occlusive hyperalgique généralisée. La réalisation d'un myélogramme confirme le diagnostic.

*Un accident transfusionnel secondaire à une allo-immunisation* peut survenir de façon retardée (10 à 15 jours) après la transfusion. Il s'agit d'une hémolyse aiguë avec des urines très foncées et une chute d'hémoglobine. La mise en évidence des allo-anticorps est souvent difficile et parfois retardée. On évoque le diagnostic devant la persistance d'un taux élevé d'hémoglobine S malgré la transfusion et l'absence de rendement transfusionnel, voire une chute importante de l'hémoglobine dans les accidents les plus graves. Dans ce contexte, il faut surtout éviter de transfuser le patient. Afin d'augmenter le taux d'hémoglobine plus rapidement on utilise l'érythropoïétine à forte dose (entre 200 à 400 UI/kg/semaine) qui peut être efficace en quelques jours avec augmentation importante des réticulocytes dans un premier temps.

*Une carence aiguë en folates* provoque une anémie aiguë avec des LDH très élevées en raison de l'avortement intramédullaire des précurseurs érythroïdes. Cette complication est prévenue par l'apport systématique de folates, à la dose habituelle au cours de toute crise vaso-occlusive.

## ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL

Les accidents vasculaires cérébraux surviennent principalement dans l'enfance et concernent 10 % des patients drépanocytaires homozygotes.<sup>17</sup> Ils sont en rapport avec une vasculopathie des gros troncs cérébraux qui se développe à partir de l'âge de 3 ans et peut être détectée par un écho-doppler

transcrânien annuel. Ils peuvent être d'origine ischémique.

Le traitement des accidents ischémiques repose en priorité sur l'échange transfusionnel. La thrombolyse est déconseillée en raison de la fréquence des lésions anévrismales ou de lésions de moya-moya (réseau de suppléance) dont la présence majeure le risque d'accident hémorragique. L'emploi des anticoagulants est également déconseillé.

Au décours d'un accident ischémique, une prise en charge par un centre spécialisé habitué à recevoir des patients atteints d'hémoglobinopathie est souhaitable, car il est démontré que la mise en route d'un protocole transfusionnel prévient le risque de récurrence qui est spontanément élevé.

Des accidents hémorragiques peuvent aussi survenir en raison des fréquentes anomalies artérielles déjà signalées. Le traitement des accidents hémorragiques est moins bien codifié. En dehors des mesures de réanimation symptomatique, un échange transfusionnel est souvent nécessaire, en particulier si un acte neurochirurgical ou une artériographie sont envisagés. L'intérêt de la mise en route d'un protocole transfusionnel au décours d'un accident hémorragique n'est pas démontré.

## ATTEINTE RÉNALE VASO-OCCLUSIVE

Elle se manifeste surtout par une hématurie macroscopique. Le plus souvent due à une nécrose papillaire, elle doit toujours faire rechercher une pyélonéphrite aiguë. Le traitement repose sur le repos strict, l'alcalinisation et le traitement du facteur déclenchant qui n'est pas toujours retrouvé. Par ailleurs, il existe souvent une dégradation de la fonction rénale après un sepsis grave.

## PRIAPISME

Il s'agit d'une complication potentiellement grave sur le plan fonctionnel, touchant 6 % des enfants et 42 % des adultes.<sup>18</sup>

Il se manifeste selon 2 modes : les priapismes intermittents, spontanément résolutifs en moins de 3 heures et les priapismes aigus évoluant, en l'absence de traitement, vers une impuissance définitive par sclérose des corps caverneux. Les épisodes de priapisme grave aigu sont très souvent précédés par des priapismes intermittents qui doivent toujours être recherchés à l'interrogatoire. L'utilisation d'un  $\alpha$ -stimulant, l'étiléfrine per os ou en auto-injection intracaverneuse, peut éviter l'évolution vers un priapisme aigu. Cette complication doit faire partie du programme éducatif des parents et des patients, afin de la repérer précocement, de commencer le traitement et d'éviter ces séquelles.

Le priapisme aigu est une urgence nécessitant impérativement une hospitalisation, un drainage des corps caverneux sans lavage suivi d'une injection intracaverneuse de 10 mg d'étiléfrine (tableau 7). Un échange transfusionnel se justifie en cas d'échec ou de retard de prise en charge

## Protocole de prise en charge d'un priapisme

### TRAITEMENT PRÉVENTIF DES ACCIDENTS AIGUS GRAVES

- Informer les patients et les familles de la possibilité de la survenue d'un priapisme
- En cas de survenue de priapisme, consultation spécialisée pour évaluation des retentissements et apprentissage des auto-injections intracaverneuses d'étiléfrine
- Commencer un traitement per os par étiléfrine dès que les épisodes intermittents apparaissent
  - Dose : enfant de moins de 12 ans : 0,25 mg/kg
  - adulte : 30 mg/j

### TRAITEMENT DU PRIAPISME AIGU

- Urgence qui justifie une hospitalisation **immédiate**
- Évaluation du temps écoulé depuis le début du priapisme :
  - inférieur à 3 h : injection en intracaverneux de 0,6 mL d'une ampoule d'étiléfrine, à répéter 20 min plus tard si la détumescence ne se produit pas
  - supérieur à 3 h : d'abord drainer les corps caverneux en effectuant une ponction en laissant s'écouler le sang, **sans aspirer ni laver**, jusqu'à obtenir du sang rouge, puis injecter l'étiléfrine

Tableau 7

(priapisme ayant une évolution supérieure à 6 heures). En cas d'échec du traitement conservateur, une intervention chirurgicale est proposée (anastomose caverno-spongieuse distale ou proximale, voire caverno-saphène), mais le risque de séquelles est alors élevé.

## SYNDROME DOULOUREUX ABDOMINAL

Une crise vaso-occlusive peut être à l'origine d'un syndrome douloureux abdominal pseudo-chirurgical par ischémie mésentérique, mais cette complication grave est rare chez l'adulte. Toute douleur abdominale chez celui-ci doit en effet être considérée comme « chirurgicale », jusqu'à preuve du contraire.

Un *iléus fonctionnel* est souvent observé en cas de crise vaso-occlusive osseuse vertébrale, surtout si de fortes doses de morphine sont nécessaires pour calmer la douleur.

Il n'est pas toujours facile de différencier une urgence chirurgicale et une crise vaso-occlusive à expression digestive. Dans les cas difficiles, on peut être amené à réaliser un échange transfusionnel ; l'amélioration rapide du syndrome douloureux abdominal après transfusion plaide en faveur d'une complication ischémique réversible liée à la drépanocytose.

La lithiase biliaire est très fréquente (15 à 30 % avant 20 ans et 50 à 60 % après). Le dépistage est facile et il semble raisonnable de proposer une cholécystectomie par coelioscopie dans de bonnes conditions avant la survenue des complications graves. La cholécystectomie est proposée d'emblée chez les patients ayant des atteintes viscérales, telles qu'une cardiomyopathie, une insuffisance



rénale, une insuffisance respiratoire ou avant la pose d'une prothèse orthopédique. Chez les autres patients, elle est proposée dès l'apparition des premiers symptômes pouvant faire craindre une complication plus grave. Un échange transfusionnel préalable est préconisé pour les patients ayant un antécédent de syndrome thoracique.

### CONCLUSION

Les syndromes drépanocytaires majeurs sont à l'origine de crises vaso-occlusives polymorphes et de gravité variable, dont certaines mettent en jeu le pronostic vital. Dans les formes les plus graves de drépanocytose, caractérisées par la répétition des accidents vaso-occlusifs, il peut être justifié d'instituer un traitement de fond (hydroxyurée ou transfusions régulières) afin de maintenir en permanence un taux d'hémoglobine S suffisamment bas pour limiter le risque de vaso-occlusion. ■

## POUR LA PRATIQUE

- La crise vaso-occlusive est la 1<sup>re</sup> cause d'hospitalisation chez l'adulte drépanocytair.
- Le syndrome thoracique est la 2<sup>e</sup> cause d'hospitalisation et une des premières causes de décès. Il nécessite une hospitalisation systématique pour surveillance.
- Le traitement d'une crise consiste à soulager rapidement la douleur, assurer une bonne hydratation et une alcalinisation, et à apporter des folates. Le malade doit observer le repos.
- La transfusion est la base du traitement des complications graves de la drépanocytose. Elle suit des règles strictes. Les concentrés globulaires sont phénotypés au minimum dans les systèmes Rhésus et Kell, et de préférence compatibilisés. La décision de réaliser une transfusion simple ou un échange transfusionnel dépend du taux d'hémoglobine (Hb) du patient et de ses variations par rapport au taux d'hémoglobine observé à l'état basal.
- Le taux d'Hb doit être interprété en fonction du taux de base de chaque patient. Une anémie, même profonde, n'est pas en elle-même une indication transfusionnelle si elle est bien tolérée et n'est pas associée à une complication drépanocytair grave.
- Tout signe neurologique impose une hospitalisation et la réalisation d'examens iconographiques. Ils font discuter l'indication d'un échange transfusionnel en urgence visant à diminuer le taux d'HbS à moins de 50 %.
- La grossesse et l'anesthésie sont des situations à risques.
- La survenue d'une crise dans les 10 jours suivant une transfusion nécessite la réalisation d'examens complémentaires à la recherche d'un accident d'allo-immunisation avec hémolyse intravasculaire.
- La drépanocytose est une maladie prise en charge à 100 % par la Sécurité sociale.

### SUMMARY Acute complications in sickle cell disease

Sickle cell disease is an inherited disease characterised by the presence of an abnormal haemoglobin. Sickle cell disease can be complicated by acute vaso-occlusive crisis, which are the major clinical problem prompting admission to hospital and the major cause of death. It mainly manifests by osteo-articular pain and acute chest syndrome and can be complicated by multi-organ failure. The main treatment of severe acute vaso-occlusive crisis is based on transfusion.

*Rev Prat 2004 ; 54 : 1548-56*

### RESUMÉ Complications aiguës de la drépanocytose

La drépanocytose est une maladie génétique autosomique récessive caractérisée par la présence d'une hémoglobine anormale, l'hémoglobine S, entraînant une rhéologie anormale des hématies à l'origine de manifestations vaso-occlusives. Le premier motif d'hospitalisation et la principale cause de décès chez l'adulte sont dus aux complications aiguës vaso-occlusives qui se manifestent principalement par une atteinte ostéo-articulaire ou pulmonaire et qui peuvent évoluer vers un tableau de défaillance multiviscérale. En dehors des mesures symptomatiques, la base du traitement dans ces situations repose sur la transfusion qui doit répondre à des règles strictes.

### RÉFÉRENCES

1. **Serjeant GR.** Sickle cell disease. *Lancet* 1997 ; 350 : 725-30.
2. **Bunn HF.** Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 762-9.
3. **Galactéros F.** Drépanocytose : physiopathologie et diagnostic. *Rev Prat* 1995 ; 45 : 351-60.
4. **Girôt R, Bégué P, Galactéros F.** La drépanocytose. Montrouge : John Libbey, 2003.
5. **Platt O, Branbilla 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.
6. **Coutant-Perronne V, Roberts-Harewood M, Bachir D et al.** Patterns of mortality in sickle cell disease in adults in Europe. Submitted.
7. **Hassell KL, Eckmann JR, Lane PA.** Acute multiorgan failure syndrome: a potentially catastrophic complication of severe sickle cell pain episodes. *Am J Med* 1994 ; 96 : 155-62.
8. **Habibi A, Brun-Buisson C, Bachir D, Schaeffer A, Galactéros F, Godeau B.** Drépanocytose vue à l'âge adulte et réanimation. *Reanimation* 2002 ; 11 : 317-25.
9. **Langlade A.** Analgésie contrôlée par le patient : bénéfices, risques, modalités de surveillance. *Ann Fr Anesth Reanim* 1998 ; 17 : 585-98.
10. **Bachir D, Bonnet-Gajdos M, Galactéros F.** La transfusion dans la drépanocytose. *Presse Med* 1990 ; 27 : 19 : 1627-3.
11. **Maitre B, Habibi A, Roudot-Thoraval F et al.** Acute chest syndrome in adults with sickle cell disease: therapeutic approach, outcome and results of bronchoalveolar lavage in a monocentric series of 107 episodes. *Chest* 2000 ; 117 : 1386-92.
12. **Vichinski E, Neumayr L, Earles A et al.** for the National Acute chest Study group. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1855-65.
13. **Kirkpatrick M, Haynes J, Bass JB.** Results of bronchoscopically obtained lower airway cultures from adult sickle cell disease patients with the acute chest syndrome. *Am J Med* 1991 ; 90 : 206-10.
14. **Solanki DL, Kletter GG, Castro O.** Acute splenic sequestration crises in adults with sickle cell disease. *Am J Med* 1986 ; 80 : 985-90.
15. **Serjeant GR, Serjeant BE, Thomas PW, Anderson MJ, Patou G, Pattison JR.** Human parvovirus infection in homozygous sickle cell disease. *Lancet* 1993 ; 341 : 1237-40.
16. **Godeau B, Bachir D, Randrianjohany A et al.** Nécrose médullaire extensive et syndromes drépanocytaires majeurs. *Rev Med Interne* 1994 ; 15 : 25-9.
17. **Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA et al.** Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998 ; 91 : 288-94.
18. **Bachir D, Virag R, Lee K et al.** Prévention et traitement des troubles érectiles de la drépanocytose. *Rev Med Interne* 1997 ; 18 : 46s-51s.