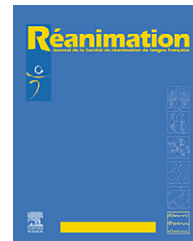


available at www.sciencedirect.comjournal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REURG/>

MISE AU POINT

Drépanocytose et réanimation

Critically ill patients with sickle cell disease

A. Habibi*, B. Godeau, F. Galacteros

Unité des maladies génétiques du globule rouge-médecine interne, hôpital Henri-Mondor, APHP, 94000 Créteil, France

Disponible sur internet le 15 juin 2007

MOTS CLÉS

Crises vaso-occlusives ;
Infection ;
Syndrome thoracique aigu ;
Priapisme ;
Transfusion

Résumé La drépanocytose est une maladie génétique caractérisée par la présence d'une hémoglobine anormale circulante. Internistes, urgentistes et réanimateurs sont impliqués dans la prise en charge des complications de la drépanocytose, en particulier des crises vaso-occlusives. En dehors de ces crises vaso-occlusives, la drépanocytose se complique de défaillances d'organe chroniques d'origine ischémique, et d'infections potentiellement sévères. Chez l'adulte, les crises vaso-occlusives sont la principale raison d'admission à l'hôpital, voire de décès. En dehors des douleurs articulaires, le syndrome thoracique aigu, le priapisme, l'accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique, les douleurs abdominales et le syndrome de défaillance multiviscérale sont les principaux modes de révélation de ces crises. La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire. Elle comprend le traitement symptomatique des crises vaso-occlusives, la transfusion, voire l'exsanguinotransfusion selon la sévérité de la crise. Une meilleure compréhension de la maladie et de la physiopathologie des complications fait qu'aujourd'hui la moitié des patients drépanocytaires vivent au-delà de 50 ans.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Anemia;
Acute chest syndrome;
Transfusion;
Thoracic pain;
hemoglobinopathies;
Priapism

Abstract Sickle cell disease is an inherited disease characterized by the presence of an abnormal haemoglobin. It is the most prevalent genetic disease at birth in the Ile-de-France area. Internists and intensivists are involved in the management of acute complications, particularly acute vaso-occlusive crisis. Sickle cell disease can be complicated by acute vaso-occlusive crisis, chronic visceral involvement related to the ischaemic process, and infectious complications. In adults, acute vaso-occlusive crisis is the major clinical problem prompting admission to the hospital and the main cause of death. It mainly manifests by osteoarticular pain but other clinical complications can be observed such as acute chest syndrome, priapism, ischaemic or haemorrhagic stroke, abdominal pain and acute multivisceral failure. The treatment of acute vaso-occlusive crisis is symptomatic. Simple transfusion or partial exchange transfusion is required in the more severe form of vaso-occlusive crisis. The management of adult patients with sickle cell disease must be based on a multidisciplinary approach. At the present time, more than 50% of patients survive beyond the fifth decade. This better and longer life in developed countries has resulted from basic investigations and symptomatic treatments.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : anoosha.habibi@hmn.aphp.fr (A. Habibi).

Introduction

La drépanocytose est une pathologie génétique touchant les populations originaires des Antilles et d'Afrique subsaharienne qui sont largement représentés en Europe. Les patients drépanocytaires sont exposés à de nombreuses complications, en particulier vaso-occlusives et infectieuses, pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou fonctionnel. Dans ces situations d'urgence, la surveillance rapprochée et des traitements spécifiques sont nécessaires en unité de soins intensifs. L'échange transfusionnel reste le principal traitement des complications aiguës graves des syndromes drépanocytaires majeurs.

Définition

La drépanocytose est une maladie autosomique récessive, à l'origine de synthèse d'une hémoglobine anormale : l'hémoglobine S. L'hémoglobine S entraîne : une anémie hémolytique chronique, des complications aiguës par vaso-occlusion des microvaisseaux, des complications viscérales chroniques d'origine ischémique pouvant atteindre pratiquement tous les organes et enfin, un risque d'infections bactériennes lié à l'asplénie fonctionnelle.

Les syndromes drépanocytaires « majeurs » regroupent la forme homozygote S/S et les formes hétérozygotes composites S/C et S β + ou S β thalassémie. La forme homozygote SS a une évolution plus sévère, mais la plupart des complications y compris les plus graves peuvent être observées au cours des formes hétérozygotes composites. Par opposition, les sujets hétérozygotes AS (transmetteurs sains) sont en règle générale asymptomatiques [1].

Par comparaison avec l'enfant chez qui les causes de décès sont les infections à pneumocoque, l'anémie aiguë par séquestration splénique et les accidents vasculaires cérébraux, chez l'adulte, les décès par infection sont rares, la majorité de ceux-ci survenant lors d'une crise vaso-occlusive, se manifestant par une défaillance multiviscérale ou par un syndrome thoracique aigu. Une prise en charge pédiatrique très précoce permet à plus de 90 % des patients drépanocytaires d'atteindre l'âge adulte aux États-Unis et dans les pays occidentaux. De plus, le pronostic des complications aiguës et chroniques a été transformé par une prise en charge optimisée fondée sur des approches combinées multidisciplinaires. L'espérance de vie des patients drépanocytaires suivis dans les centres spécialisés, dans les pays développés augmente, et dépasse en effet 45 ans pour les formes SS, et 65 ans pour les formes hétérozygotes composites et devrait encore progresser dans les années à venir.

Crise douloureuse vaso-occlusive (CVO)

C'est la complication la plus fréquente de la drépanocytose. Elle est la traduction de l'ischémie, pouvant entraîner infarctus et nécrose tissulaire dans le territoire concerné. La CVO s'accompagne d'une fièvre, parfois élevée et qui ne traduit pas forcément la présence d'une infection.

Sur le plan biologique, on note une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, même en dehors de toute complication infectieuse (démargination, hyperleucocytose d'entraînement), et une augmentation des LDH dont l'importance paraît corrélée à la sévérité de la crise [2]. Les crises vaso-occlusives osseuses sévères peuvent parfois évoluer vers un tableau de défaillance multiviscérale grave associant une défaillance cardiorespiratoire, une atteinte hépatique grave avec insuffisance hépatocellulaire et une atteinte rénale éventuellement compliquée d'anurie. Au plan biologique, il existe alors une chute importante du taux d'hémoglobine et du chiffre de plaquettes associées parfois à une rhabdomyolyse et à l'apparition de signes de consommation.

Le traitement des crises vaso-occlusives comprend : les antalgiques morphiniques, l'hydratation, l'alcalinisation, l'apport systématique de folates, l'oxygénothérapie, l'anti-coagulation préventive, la prise en charge de l'anxiété, la kinésithérapie respiratoire, la transfusion ou échange transfusionnel, la saignée thérapeutique :

- **antalgiques morphiniques** : ils sont toujours nécessaires chez l'adulte, dès lors que la sévérité de la crise nécessite une hospitalisation. Une titration est nécessaire au début de prise en charge et à chaque fois que l'intensité de la douleur augmente. La morphine sera administrée par des bolus discontinus. La dose continue de la morphine est à éviter ;
- **antalgiques à associer** : les antalgiques à associer pour diminuer les doses de morphiniques :
 - *paracétamol* : 4 g par jour ; passage per os dès que possible ;
 - *dès l'espacement des bolus, on peut introduire* : Efferalgan codéine[®] ou Topalgic[®] ou Acupan[®] (contre-indiqué si ATCD de comitialité) :
 - les *anti-inflammatoires non stéroïdiens* sont couramment utilisés. L'utilisation des AINS est déconseillée au cours des états infectieux et les crises vaso-occlusives les plus banales sont souvent accompagnées d'une fièvre et d'une hyperleucocytose, ce qui rend difficile la manipulation de ces produits ;
 - *l'aspirine* est déconseillée car elle peut induire une acidose et des hémorragies sous-périostées ;
 - les *corticoïdes* par voie générale sont contre-indiqués, car ils risquent de provoquer des crises vaso-occlusives et des syndromes thoraciques aigus.
- **hydratation** : les patients étant souvent déshydratés, une hydratation efficace par voie veineuse jusqu'à la fin de la crise est nécessaire ;
- **alcalinisation** : eau de Vichy un demi-litre par jour par voie orale ;
- **apport systématique de folates** : speciafoldine[®] 2 cps par jour ;
- **oxygénothérapie** : en cas de *douleurs thoraciques* ou de saturation basse (Sat O₂ < 96 %) les GDS sont nécessaires. L'oxygénothérapie sera adaptée aux résultats, l'objectif étant d'obtenir une saturation supérieure à 97 %. Les patients gardent habituellement une oxygénothérapie jusqu'à la sortie ;

- *anticoagulation préventive* : cela en cas d'alitement permanent ;
- *anxiété* : l'anxiété due à la douleur et la mémoire des crises antérieures doit être prise en compte, et sa prise en charge psychologique doit être systématique par l'équipe soignante et si nécessaire par un spécialiste ;
Atarax® : 25 à 100 mg par jour selon la tolérance.
Les benzodiazépines sont à éviter car, en association avec les morphiniques, peuvent favoriser la dépression respiratoire ;
- *kinésithérapie respiratoire* : le travail d'ampliation thoracique à l'aide de Respiflow® aide à éviter ou traiter les atélectasies ;
- *transfusion ou échange transfusionnel* : la majorité des crises vaso-occlusives simples, ne nécessitant pas de réanimation, ne requièrent pas de transfusion. Le chiffre d'hémoglobine varie selon les patients et tant qu'une anémie reste bien tolérée et que la crise s'améliore, il n'y a pas lieu de poser cette indication. *Mais lorsqu'un patient est admis en réanimation, il existe une indication transfusionnelle* [3] ;
- *saignée thérapeutique* : elle permet de diminuer l'hyperviscosité chez les patients dont l'Hb est supérieure à 11,5 g/dl en tenant compte de l'Hb de base. On peut proposer une saignée sans transfusion ;
- *échange transfusionnel ponctuel urgent* : les indications formelles d'échange transfusionnel ponctuel sont pour les équipes spécialisées la survenue :
 - d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ;
 - un syndrome thoracique sévère (cf. critères de gravité de STA) ;
 - une crise vaso-occlusive qui se prolonge (> 5 jours) ;
 - priapisme aigu pris en charge tardivement (plus de 3 heures d'évolution), situations où l'étiléfrine peut ne pas suffire ;
 - défaillances multiviscérales ;
 - infection sévère intercurrente ;
 - crise vaso-occlusive au cours de la grossesse ;
 - toute complication grave intercurrente pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou fonctionnel.

La transfusion ou l'échange transfusionnel est la mesure thérapeutique essentielle des crises vaso-occlusives graves. Il est indiqué en cas de crise vaso-occlusive sévère qui se prolonge, ou en cas de complications mettant en jeu le pronostic vital ou fonctionnel (infection, syndrome thoracique grave, accident vasculaire cérébral, priapisme réfractaire, anémie profonde et mal tolérée, etc.).

Il peut s'agir soit d'une transfusion simple en cas d'anémie profonde et mal tolérée, soit d'un échange transfusionnel partiel, 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'hématies S en dessous de 30 à 50 %. Il consiste à effectuer une saignée associée à une transfusion de concentrés érythrocytaires, volume pour volume, pour éviter une augmentation de la viscosité sanguine. Pour avoir une bonne efficacité, il faut réaliser la saignée avant la transfusion. Lorsque le volume de saignée dépasse les 7 ml/kg, il est préférable de fractionner la saignée en deux fois, toujours avant la transfusion, et à deux heures d'intervalle. Cela permet une bonne

tolérance et le risque de surcharge cardiaque avec les volumes apportés par la compensation et les transfusions diminue.

L'échange transfusionnel peut être également réalisé par érythraphérèse sur machine, ce qui permet d'atteindre, en une seule fois, l'objectif désiré de dilution des globules rouges drépanocytaires, sans risque d'hypovolémie. Cet échange automatique nécessite impérativement deux voies d'abord de bon calibre (pour la saignée et la transfusion).

La transfusion doit répondre à des règles très strictes afin de limiter, les risques d'allo-immunisation dont les conséquences peuvent être dramatiques chez des patients atteints d'une maladie pouvant nécessiter des transfusions. Le support transfusionnel devra toujours être effectué avec des concentrés érythrocytaires phénotypés dans les systèmes Rhésus et Kell et compatibilisés. Le respect de ces règles transfusionnelles est très important dans les pays européens, où existe une grande variété ethnique afin de limiter le risque d'allo-immunisation.

Syndrome thoracique

Le syndrome thoracique aigu est défini par l'association d'un nouvel infiltrat radiologique avec un ou plusieurs des symptômes suivants : toux, fièvre, dyspnée aiguë, expectoration, douleur thoracique et anomalies auscultatoires (crépitations ou souffle tubaire). Il évoque un tableau de pneumopathie infectieuse et accompagne ou succède souvent à une crise vaso-occlusive; l'association à un épanchement pleural est fréquente. Le mécanisme étiologique et physiopathologique de ce syndrome n'est pas univoque et n'est pas parfaitement élucidé. Le syndrome thoracique peut être accompagné d'une hypertension artérielle pulmonaire dans la phase aiguë. Les mécanismes proposés sont :

Atélectasie

Les infarctus osseux localisés au niveau costal et sternal peuvent entraîner la survenue d'un syndrome thoracique aigu. Les atélectasies sont provoquées par une hypoventilation alvéolaire, secondaire à la douleur liée aux infarctus osseux ou due à une diminution d'ampliation thoracique en rapport avec une symptomatologie sous-diaphragmatique telle qu'un syndrome subocclusif, la chirurgie abdominale, la constipation etc.

Embolie graisseuse

L'embolie graisseuse est une des étiologies de syndrome thoracique aigu qui a été décrite depuis 1950. Des études post-mortem portant sur de grands effectifs ont trouvé une incidence d'embolie graisseuse allant de 13 à 78 %. D'autres études ont confirmé, par le lavage bronchoalvéolaire, la fréquence importante de l'embolie graisseuse. La réalisation d'un LBA est cependant inutile dans les formes non compliquées, car l'évolution n'apparaît pas influencée par le mécanisme du syndrome thoracique et la mise en évidence d'une embolie graisseuse au LBA ne débouche pas sur des mesures thérapeutiques particulières [20]. Cette

complication est accompagnée d'expectoration jaune fluorescente.

Infection

Contrairement à l'enfant chez lequel l'infection pulmonaire est une cause fréquente de syndrome thoracique aigu, elle a été longtemps surestimée chez l'adulte drépanocytaire. Le syndrome thoracique aigu peut en effet évoquer une infection pulmonaire, car il associe souvent la fièvre, une hyperleucocytose et un infiltrat pulmonaire [4,5].

D'autres agents infectieux que le pneumocoque peuvent également être responsables d'un syndrome thoracique, notamment *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydiae* mais cela reste plus rare.

Infarctus pulmonaire

Les crises vaso-occlusives pulmonaires dues à la falciformation locale et la formation de thrombi in situ sont à l'origine de la survenue d'infarctus pulmonaire. Des phénomènes de thrombose secondaire à la falciformation des hématies peuvent certainement expliquer la survenue d'un syndrome thoracique, mais ne résument pas à eux seuls la physiopathologie de cette complication.

Œdème pulmonaire cardiogénique

Un œdème pulmonaire aigu en rapport avec une décompensation cardiaque, peut survenir lors d'une crise vaso-occlusive traitée par des apports hydrosodés importants et des transfusions surtout chez l'adulte atteint d'une cardiomyopathie. Il s'agit cependant d'une complication rare.

Modalités thérapeutiques du syndrome thoracique aigu

Le syndrome thoracique aigu reste une pathologie sévère, responsable de 25 % d'hospitalisation, et la première cause de mortalité chez les adultes drépanocytaires. L'évolution d'un syndrome thoracique aigu peut être rapidement défavorable en l'absence d'une prise en charge thérapeutique adaptée. *C'est l'indication à une hospitalisation même de courte durée avec surveillance gazométrique.*

La prise en charge du STA avéré

Il faut se poser en permanence deux questions : indication à modifier le traitement entrepris ? Indication à transférer en secteur de soins intensifs ? La rapidité potentielle de l'aggravation doit être prise en compte et impose une surveillance rapprochée.

Les modalités thérapeutiques sont largement identiques à la prise en charge d'une crise vaso-occlusive.

L'existence d'un critère de gravité doit faire discuter l'échange transfusionnel, le transfert dans une unité de soins intensifs et demander un avis spécialisé.

- La transfusion ou l'échange transfusionnel est effectué en cas de présence de signes de gravité ou l'absence d'évolution favorable. Cette indication sera cependant discutée au cas par cas devant l'importance des risques d'allo-immunisation. Les patients admis en réanimation nécessitent un échange transfusionnel.
- La kinésithérapie respiratoire pour améliorer l'ampliation thoracique, apprentissage et exercice des muscles respiratoires abdominaux, diaphragmatiques et intercostaux.

Les défaillances multiviscérales et la CIVD sont des complications nécessitant une approche thérapeutique complémentaire.

Critères de gravité de syndrome thoracique aigu :

- clinique :
 - FR > 30/mn ou FR < 10/mn en absence de surdosage morphinique ;
 - respiration superficielle, difficulté à la parole ;
 - trouble de conscience ;
 - anomalies auscultatoires étendues ;
 - insuffisance cardiaque droite ;
- gazométrie :
 - hypoxémie < 60 mmHg ;
 - pH acide ;
- la SaO₂ n'est pas fiable ;
- atteinte pulmonaire radiologique étendue.

Traitements à venir

Des traitements plus orientés sur les mécanismes d'inflammation et d'adhérence sont en cours d'étude. 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. 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.

Une insuffisance respiratoire chronique peut se développer suite aux récurrences des syndromes thoraciques, avec le développement secondaire d'une hypertension artérielle pulmonaire ou un poumon chronique. Le retentissement du syndrome thoracique aigu est évalué à distance de l'épisode par les épreuves fonctionnelles respiratoires.

Infection

L'incidence des infections diminue à l'âge adulte sauf chez les patients VIH qui doivent bénéficier d'une prophylaxie continue. Les infections les plus fréquemment rencontrées à l'âge adulte sont les sepsis sur cathéter périphérique et central avec un taux élevé de localisation secondaire osseuse. Les staphylocoques et les salmonelles sont les ger-

mes le plus souvent retrouvés dans les ostéomyélites des drépanocytaires [6,7].

L'asplénie fonctionnelle due à la vaso-occlusion augmente le risque relatif d'infections sévères à germes encapsulés (pneumocoque, Haemophilus, méningocoques...) surtout dans la petite enfance. Elles peuvent être responsables de sepsis fulminante. Toute antibiothérapie entreprise doit être active contre le pneumocoque. D'autres agents infectieux que le pneumocoque peuvent également être retrouvés, notamment *M. pneumoniae* et Chlamydiae [8-10].

Les patients doivent être vaccinés contre le pneumocoque, et recevoir une antibioprophylaxie continue (Oracilline®) jusqu'à l'âge de cinq ans au minimum et aussi longtemps que l'observance est bonne, la poursuite des antibiotiques chez l'adulte est discutée [11-14].

Les infections urinaires sont plus fréquentes chez la femme et surtout pendant la grossesse ; elles exposent aux pyélonéphrites. Il est important de répéter les règles simples d'hygiène, et la nécessité d'une hydratation suffisante.

Anémie

La durée de vie des globules rouges drépanocytaires est diminuée, ce qui provoque une hémolyse chronique et une hématopoïèse très active. Le taux d'Hb de base varie entre 6 et 11 g/dl et reste plus ou moins stable pour le même patient en absence de complications. Dans les formes SC, le taux d'Hb est beaucoup plus élevé que dans les formes SS. Les crises vaso-occlusives ne modifient pas sensiblement l'hémolyse ; il faut donc rechercher une autre cause à une aggravation de l'anémie de plus de deux points qui survient dans ces circonstances [15-17].

Une aggravation aiguë de l'anémie pouvant être fatale peut survenir lors :

- *d'une séquestration splénique aiguë* : elle est définie par une augmentation de la taille de la rate de 2 cm et une chute d'au moins deux points de l'hémoglobine et une diminution des plaquettes. Il s'agit d'une complication de l'enfant. L'anémie tend à s'aggraver rapidement et nécessite une hospitalisation et une transfusion en extrême urgence. Cette complication est rare chez l'adulte, et touche les patients SC ou Sβ+ ou Sβ thalassémie, ou les patients SS peu symptomatiques ayant gardé leur rate ;
- *d'une érythroblastopénie due à l'infection à parvovirus B19* : le tropisme de ce virus pour la lignée érythroïde provoque une anémie arégénérative. C'est la surveillance des réticulocytes qui peut faire évoquer le diagnostic. Des cas de nécrose médullaire et des séquestrations spléniques concomitantes ont été décrits dans la littérature ;
- *d'une nécrose médullaire étendue* : c'est le tableau d'une crise vaso-occlusive hyperalgique généralisée associée à une pancytopenie importante et des LDH très augmentées ;
- *d'une hémolyse post-transfusionnelle retardée secondaire à une allo-immunisation ou due à d'autres mécanismes (RAI négative)* : il faut toujours penser à cette complication rare, qui concerne les patients récemment transfu-

sés. Elle survient surtout de façon retardée 10 à 15 jours après une transfusion. Il s'agit d'un diagnostic clinique d'hémolyse aigu avec des urines très foncées et une chute d'hémoglobine. Le suivi du rendement transfusionnel par la mesure du taux d'Hb S est très utile. Il faudra prévenir le centre de transfusion, faire le bilan complet d'allo-immunisation et tant que possible ne pas retransfuser le patient. L'érythropoïétine à forte dose peut aider à augmenter plus rapidement la production des globules rouges [18-21] ;

- *la carence aiguë en folates* provoque une anémie aiguë avec des LDH très élevées qui est due à l'avortement intramédullaire des globules rouges. Le traitement consiste en apport de folates.

Le priapisme

Le priapisme aigu est une urgence nécessitant impérativement une hospitalisation. Il s'agit d'une complication fréquente (survenant chez 42 % des patients adultes et 6 % des enfants) qui peut aboutir à une impuissance définitive surtout après la puberté.

Si le priapisme dure moins de trois heures, dans un premier temps une injection de 10 mg d'étiléfrine chez l'adulte, 2 mg/10 kg chez l'enfant peut obtenir une détumescence. S'il dure plus de trois heures, un drainage soigneux, jusqu'à survenue de sang rouge, des corps caverneux *sans lavage*, sous anesthésie locale et éventuellement inhalation d'un mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (Kalinox®) suivi d'une injection intracaverneuse d'étiléfrine aux doses indiquées précédemment sera pratiqué. Un échange transfusionnel se justifie en cas d'échec ou de retard de prise en charge (priapisme ayant une évolution supérieure à trois heures).

Il peut être intermittent spontanément résolutif, invalidant par sa répétition, contemporain des périodes de sommeil paradoxal ; ou aigu et sévère évoluant sans rémission sur plusieurs heures et pouvant alors aboutir en l'absence de traitement urgent à une fibrose définitive des corps caverneux avec impuissance.

Les épisodes de priapisme grave aigu sont très souvent précédés par des priapismes intermittents qui doivent toujours être recherchés à l'interrogatoire. L'information répétée sur cette complication des patients et de leur famille est primordiale. Une prise en charge spécialisée avec utilisation d'un alpha stimulant, l'étiléfrine (Effortil®) par voie orale et plus rarement, en cas d'échec de la voie orale, par auto-injection intracaverneuse (apprentissage nécessaire) peut éviter la récurrence ou la survenue d'un priapisme aigu.

En cas d'échec du traitement conservateur, une intervention chirurgicale est proposée (anastomose cavernospongieuse distale ou proximale, voire cavernosaphène), mais le risque de séquelles est alors malheureusement élevé.

Un traitement par Androcur® ou Chibroproscar® peut également être utilisé durant une courte période. Comme pour les crises de déclenchement nocturne, on recherchera une cause favorisante (désaturation nocturne ou acidose).

Accident vasculaire cérébral (AVC)

Les accidents vasculaires cérébraux surviennent principalement dans l'enfance et concernent 6 à 10 % des patients drépanocytaires homozygotes. L'atteinte ischémique avec atteinte des gros troncs artériels apparaît dans l'enfance. À l'âge adulte, ce sont d'abord les accidents hémorragiques qui surviennent puis les accidents ischémiques distaux. L'atteinte neurologique exige un échange transfusionnel en urgence.

Le traitement des vasculopathies des gros troncs repose sur un programme transfusionnel au long cours pour éviter les récurrences ; l'alternative étant la possibilité d'une allogreffe. Ces lésions se développent à partir de l'âge de trois ans et peuvent être détectées par un écho-doppler transcrânien annuel.

La thrombolyse est déconseillée en raison de la fréquence des lésions anévrismales ou de lésions de *moya moya* dont la présence majorerait 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 habitué à prendre en charge les 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. Il faut cependant évoquer le diagnostic de SDM et réaliser une électrophorèse de l'hémoglobine devant une complication neurologique survenant chez un patient appartenant à une population à risque en raison des conséquences thérapeutiques qui en résultent. Devant l'apparition d'un signe neurologique chez un patient drépanocytaire, il faut par ailleurs éliminer la possibilité d'une complication infectieuse en raison des risques infectieux rencontrés sur ce terrain. Il faut également souligner que les patients atteints de SDM ne sont pas protégés du paludisme, contrairement aux formes hétérozygotes chez qui les accès palustres graves sont rares. Le diagnostic d'accès pernicieux devra donc toujours être évoqué devant toute manifestation neurologique fébrile survenant au décours d'un séjour en zone d'endémie.

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 [22].

Accidents neurosensoriels

Il s'agit surtout de surdité brusque, pouvant s'accompagner de syndrome vestibulaire aigu, apanage essentiellement des drépanocytaires SC avec taux d'hémoglobine élevé à l'état basal (supérieur à 12 g/dl). Cela impose un traitement par saignées quotidiennes pour diminuer rapidement le taux d'hématocrite. Le même résultat peut être obtenu, en une seule fois, par un automate d'échange et compensation à l'aide de macromolécules. Les corticoïdes par voie générale sont contre-indiqués (risque d'induction de crises vaso-occlusive, de syndrome thoracique aigu et d'infec-

tions). En cas d'échec des saignées, un échange transfusionnel peut être indiqué [23].

Très rarement, il s'agit d'ischémie maculaire aiguë (dont les mécanismes peuvent être : une thrombose de l'artère centrale de la rétine ; une vaso-occlusion des artérioles ou des veinules péri-maculaires) entraînant une baisse brutale de l'acuité visuelle. Il s'agit d'un équivalent d'AVC, qui impose un bilan à la recherche de vasculopathie cérébrale. Le traitement repose sur l'échange transfusionnel précoce, avec les mêmes buts que pour les AVC.

Syndrome douloureux abdominal

CVO abdominale

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, contrairement à l'enfant. 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. Toute douleur abdominale isolée chez l'adulte doit être considérée comme « chirurgicale » jusqu'à preuve du contraire.

Lithiase vésiculaire

Les patients drépanocytaires sont, en effet, exposés au risque de lithiase vésiculaire pigmentaire secondaire à l'hémolyse chronique pouvant se compliquer d'accident infectieux, particulièrement à salmonelles ou de migration lithiasique.

Infarctus splénique

Le risque d'infarctus splénique existe tant qu'il persiste une rate fonctionnelle après dix ans (en particulier dans les génotypes SC). La douleur de l'hypochondre gauche est variable parfois intense avec épanchement pleural réactionnel. Un voyage en avion est un facteur déclenchant possible. Le diagnostic repose sur l'échographie splénique, voire en cas de suspicion de complication (hématome, fission...) le scanner splénique. Le traitement en est symptomatique. La splénectomie n'est que rarement indiquée chez l'adulte.

Crise hépatique

Des crises vaso-occlusives hépatiques de pronostic sévère peuvent également survenir, généralement sur hépatopathie chronique (hépatite C, hémochromatose post-transfusionnelle, et/ou vaso-occlusion chronique drépanocytaire), mais leur fréquence est rare. Elles peuvent être responsables d'un tableau d'insuffisance hépatocellulaire pouvant justifier à l'extrême, en cas d'échec de l'échange transfusionnel, une transplantation hépatique en urgence.

Autres syndromes douloureux abdominaux

Il faut également souligner la fréquence et la gravité des pyélonéphrites qui peuvent être à l'origine de douleurs abdominales fébriles, et l'existence plus rare d'épisodes douloureux abdominaux en rapport avec un foie cardiaque,

en cas de cardiopathie drépanocytaire évoluée. Un syndrome douloureux abdominal associé à une hématurie peut également être en rapport avec une nécrose papillaire qui est une complication néphrologique classique des SDM.

En pratique, il n'est pas toujours facile de différencier une urgence chirurgicale d'une crise vaso-occlusive à expression digestive. Un échange transfusionnel permet parfois de lever l'hésitation diagnostique car l'amélioration rapide de la symptomatologie après l'échange plaide en faveur de la seconde hypothèse.

Une situation à risque : la grossesse

La grossesse est une période à haut risque de survenue de manifestations vaso-occlusives graves, pouvant mettre en jeu le pronostic vital de la mère et du fœtus. Les accidents graves surviennent surtout en période de post-partum, même chez des patientes ayant un syndrome drépanocytaire dont l'expression clinique était jusque-là apparemment peu sévère.

Toute crise vaso-occlusive survenant chez une femme enceinte doit donc être considérée comme potentiellement grave et doit faire discuter la réalisation d'un échange transfusionnel en urgence pour éviter la survenue de complication grave telle que : une défaillance multiviscérale, un syndrome thoracique grave ou une détresse respiratoire. La survenue d'une crise vaso-occlusive expose également au risque de perte fœtale. Il est donc indispensable que la grossesse soit suivie par une équipe médico-obstétricale ayant l'habitude de prendre en charge cette pathologie. En cas de nécessité d'utilisation des corticoïdes, il faudra pratiquer un échange transfusionnel préalable pour éviter les complications vaso-occlusives.

Tableau 1 Diagnostics 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 - élévation majeure des LDH souvent supérieures à 5000 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 parfois être retardé de plusieurs jours par rapport à la transfusion.

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.

Conclusion

L'analyse des causes d'admission en réanimation confirme la gravité potentielle des crises vaso-occlusives, au cours de la drépanocytose, qui apparaissent comme le premier motif d'admission et comme la principale cause de décès en unité de soins intensifs. L'infection apparaît au contraire moins fréquente, mais reste une complication grave et doit rester une préoccupation des réanimateurs amenés à prendre en charge des patients adultes. Le traitement principal en cas de complication vaso-occlusives amenant un patient drépanocytaire en unité de soins intensifs reste l'échange transfusionnel en urgence. Dans ces situations d'urgence, l'admission en unité de soins intensifs permet d'améliorer le pronostic et d'assurer au mieux les mesures de réanimation nécessaires en attendant l'efficacité de la transfusion (Tableaux 1 et 2).

Tableau 2 Indication des transfusions^a 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 se prolonge (> 8 jours) 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 heures 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 heures d'évolution et absence d'efficacité des injections intracaverneuses d'étiléfrine (Effortil[®])
- Accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique aiguë (l'intérêt de la poursuite des transfusions au long cours 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 spécialisé)^b

^a 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.

^b Notre attitude est de pratiquer des échanges transfusionnels à partir de 22 semaines d'aménorrhée toutes les trois semaines jusqu'à l'accouchement.

Références

- [1] White JM, Billimoria F, Muller MA, Davis LR, Stroud CE. Serum-alpha-hydroxybutyrate dehydrogenase levels in sickle cell disease and sickle cell crisis. *Lancet* 1978;1:532-3.
- [2] Galacteros F. Anatomical and pathophysiological bases of renal disorders in sickle cell syndrome patients and carriers of the trait. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983;19:351-5.
- [3] Bachir D, Bonnet-Gajdos M, Galacteros F. Transfusion in sickle cell anemia. *Presse Med* 1990;19:1627-31.
- [4] Kirkpatrick MB, Haynes Jr. J, Bass Jr. 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.
- [5] Rucknagel DL, Kalinyak KA, Gelfand MJ. Rib infarcts and acute chest syndrome in sickle cell diseases. *Lancet* 1991;337:831-3.
- [6] Godeau B, Bachir D, Schaeffer A, et al. Severe pneumococcal sepsis and meningitis in human immunodeficiency virus-infected adults with sickle cell disease. *Clin Infect Dis* 1992;15:327-9.
- [7] Bachir D, Maurel A, Beuzard Y, et al. Improvement of microcirculation abnormalities in sickle cell patients upon buflomedil treatment. *Microvasc Res* 1993;46:359-73.
- [8] Mani S, Duffy TP. Sickle myonecrosis revisited. *Am J Med* 1993;95:525-30.
- [9] 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.
- [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] Bellet PS, Kalinyak KA, Shukla R, Gelfand MJ, Rucknagel DL. Incentive spirometry to prevent acute pulmonary complications in sickle cell diseases. *N Engl J Med* 1995;333:699-703.
- [12] Charlotte F, Bachir D, Nenert M, et al. Vascular lesions of the liver in sickle cell disease. A clinicopathological study in 26 living patients. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:46-52.
- [13] Galacteros F. Sickle cell anemia. *Physiopathology and diagnosis. Rev Prat* 1995;45:351-60.
- [14] Godeau B, Schaeffer A, Bachir D, et al. Bronchoalveolar lavage in adult sickle cell patients with acute chest syndrome: value for diagnostic assessment of fat embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1691-6.
- [15] Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1997;337:762-9.
- [16] Serjeant GR. Sickle cell disease. *Lancet* 1997;350:725-30.
- [17] Bernini JC, Rogers ZR, Sandler ES, Reisch JS, Quinn CT, Buchanan GR. Beneficial effect of intravenous dexamethasone in children with mild to moderately severe acute chest syndrome complicating sickle cell disease. *Blood* 1998;92:3082-9.
- [18] Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998;91:288-94.
- [19] Santoli F, Zerah F, Vasile N, Bachir D, Galacteros F, Atlan G. Pulmonary function in sickle cell disease with or without acute chest syndrome. *Eur Respir J* 1998;12:1124-9.
- [20] Maitre B, Habibi A, Roudot-Thoraval F, et al. Acute chest syndrome in adults with sickle cell disease. *Chest* 2000;117:1386-92.
- [21] Lechapt E, Habibi A, Bachir D, et al. Induced sputum versus bronchoalveolar lavage during acute chest syndrome in sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1373-7.
- [22] Habibi A, Khellaf M, Bachir D, Schaeffer A, Galacteros F, Godeau B. Acute splenic sequestration: a rare and severe complication of sickle cell anemia in adults. A case report. *Rev Med Interne* 2005;26:339-42.
- [23] Zarrouk V, Habibi A, Zahar JR, et al. Bloodstream infection in adults with sickle cell disease: association with venous catheters, *Staphylococcus aureus*, and bone-joint infections. *Medicine* 2006;85:43-8.