

## Crise aiguë drépanocytaire

N. Mongardon<sup>1,2</sup>, A. Habibi<sup>3,4</sup>, D. Vodovar<sup>1</sup>, C. Cherait<sup>1</sup>, H. Haouache<sup>1</sup>, F. Galacteros<sup>3,4</sup>, G. Dhonneur<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service d'Anesthésie et des Réanimations Chirurgicales, Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, Créteil

<sup>2</sup> Inserm U955, Equipe 3 « physiopathologie et pharmacologie des insuffisances coronaire et cardiaque », Créteil

<sup>3</sup> Unité des Maladies Génétiques du Globule Rouge, Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, Créteil

<sup>4</sup> Inserm U955, Equipe 2, Créteil

Correspondance :

Dr Nicolas Mongardon

Service d'Anesthésie et des Réanimations Chirurgicales, Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, 51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94000 Créteil, France

Tel. no. +33 1 49 81 49 74

Fax no. +33 1 49 81 29 88

E-mail : nicolas.mongardon@hmn.aphp.fr

### Points essentiels

1- La drépanocytose est une maladie génétique caractérisée par une anomalie qualitative de l'hémoglobine, qui se polymérise dans certaines circonstances, aboutissant à des obstructions microvasculaires et une atteinte endothéliale par ischémie/reperfusion aiguë autant que chronique.

2- Les complications aiguës pouvant justifier d'une prise en charge en réanimation sont dominées par les crises vaso-occlusives, le syndrome thoracique aigu, l'anémie aiguë, les

complications infectieuses, les accidents vasculaires cérébraux et les défaillances multiviscérales.

3-L'analgésie est la pierre angulaire de la prise en charge d'une crise vaso-occlusive. La recherche d'un facteur déclenchant, d'un diagnostic différentiel et d'une composante iatrogénique, doit être une constante préoccupation.

4-Les critères d'admission en réanimation ou unité de soins continus d'un patient drépanocytaire présentant un syndrome thoracique aigu doivent être larges.

5-Outre la prise en charge symptomatique, l'échange transfusionnel reste le principal traitement des complications aiguës graves des syndromes drépanocytaires majeurs.

6-Toute décision de transfusion doit être mûrement pesée en raison du risque imprévisible d'allo-immunisation et d'hémolyse post-transfusionnelles retardée.

7-Une prise en charge multidisciplinaire des patients drépanocytaires, associant anesthésiste-réanimateur, spécialiste des hémoglobinopathies (interniste, généticien ou hématologue) et hémobiologiste de l'Établissement Français du Sang, est capitale face à une complication vaso-occlusive aiguë.

## Introduction

La drépanocytose est une maladie génétique mono-mutationnelle de transmission autosomique récessive, liée à une anomalie qualitative de la structure de l'hémoglobine, qui aboutit à la formation d'hémoglobine S (HbS) [1]. Maladie génétique la plus fréquente au monde, elle touche en métropole française un nouveau-né pour 2500 naissances ou 1/700 naissances dépistées pour cette maladie. Dans des conditions favorisantes (hypoxie, déshydratation, acidose, infection, modifications hormonales, prise de corticoïdes, stress majeur), cette hémoglobine anormale polymérise dans l'érythrocyte, provoquant des modifications rhéologiques, une rigidification et falciformation avec génération d'obstructions, voire de thrombi dans la microcirculation, à l'origine de manifestations aiguës et chroniques. La maladie provoque un dysfonctionnement vasculaire complexe qui joue un rôle pathologique synergique.

La drépanocytose associe quatre grandes catégories de manifestations cliniques: 1) l'anémie hémolytique chronique, qui peut s'acutiser à tout moment 2) des phénomènes vaso-occlusifs, provoquant des lésions ischémiques tissulaires chroniques, mais peuvent aussi s'exprimer de façon suraiguë sous forme de crises douloureuses et de défaillance d'organe 3) une vasculopathie artérielle, affectant notamment le lit cérébral 4) un risque infectieux, ces quatre catégories présentant une grande variabilité d'expression clinique selon les individus atteints.

Sous le terme de syndrome drépanocytaire majeur sont regroupées les homozygoties SS ou de forme composite SC, et S $\beta$  thalassémique (S $\beta$ + ou S $\beta$ <sup>o</sup>) ; une dizaine d'autres génotypes à l'origine d'un syndrome drépanocytaire majeur ont été décrits, mais sont très rares. Les porteurs du trait drépanocytaire S (patients hétérozygotes AS) sont, en règle, asymptomatiques.

L'histoire naturelle est évolutive en fonction du temps, avec davantage d'infection, d'anémie sévère par séquestration splénique et d'accident vasculaire cérébral dans l'enfance, ces complications diminuant chez l'adulte. Les principales complications de l'adulte sont représentées par les crises vaso-occlusives notamment osseuses, les syndromes thoraciques aigus et bien sûr les atteintes secondaires telles que l'ulcère de jambe, la rétinopathie, la pathologie hépatobiliaire, les ostéonécroses épiphysaires ou la néphropathie. L'incidence des cardiopathies augmente également avec l'âge. Il faut néanmoins souligner que tous les patients, y compris ceux chez qui la maladie paraît pauci-symptomatique, sont exposés à la survenue brutale et imprévisible de complications vaso-occlusives pouvant engager le pronostic vital.

Si les complications chroniques viscérales sont extrêmement fréquentes, et pour nombre d'entre elles, peuvent avoir une sanction chirurgicale pour laquelle l'anesthésiste-réanimateur joue un rôle clef, cette conférence d'actualisation se focalisera sur les manifestations aiguës des syndromes drépanocytaires majeurs, pour lesquelles une prise en charge en réanimation peut s'avérer nécessaire. En effet, la moitié des décès survenant chez des patients souffrant de drépanocytose survient en réanimation [2], et le taux de mortalité des patients drépanocytaires admis en réanimation est d'environ 20% [3].

## Crises vaso-occlusives

Les crises vaso-occlusives (CVO) sont la traduction clinique de la polymérisation de l'hémoglobine S, de la déformation des globules rouges, de leur adhésion à l'endothélium, et de l'augmentation de la viscosité sanguine, entraînant ischémie et nécrose tissulaire dans le territoire concerné [4]. A ce cercle vicieux de la falciformation, impliquant microthrombi, stase veineuse, vasoconstriction avec acidose et hypoxie locale, s'ajoute une dysfonction endothéliale avec un haut niveau de stress oxydatif entretenu par la répétition des phénomènes d'ischémie/reperfusion [5]. Les patients drépanocytaires présentent une hyperactivation endothéliale avec expression de facteurs d'adhésion et de thrombogénèse, et *a contrario* une baisse des concentrations locales de monoxyde d'azote. Ce déséquilibre vasodilatation/vasoconstriction et pro/anticoagulation avec activation non spécifique des voies de l'inflammation, contribue à un ralentissement du flux sanguin, puis aux phénomènes de microthrombi.

Les CVO peuvent prendre différentes formes selon l'organe atteint (douleurs abdominales, osseuses, infarctus pulmonaire...). Les CVO peuvent évoluer vers une défaillance multiviscérale et sont la première cause de décès chez l'adulte. 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 (environ un épisode par an et par patient homozygote) [6]. Le tableau clinique est peu spécifique, dominé par une douleur osseuse ou articulaire intense, fréquemment associée à une fébricule. Outre une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, présente même en dehors de toute complication infectieuse, et une augmentation des LDH dont l'importance paraît corrélée à la sévérité de la crise, les stigmates biologiques d'une CVO dépendent du site en cause. La recherche d'un point d'appel infectieux et de facteurs favorisants doit être systématique. Les crises touchant le tronc ou l'extrémité céphalique sont autant de pièges diagnostiques devant faire éliminer par exemple infarctus du myocarde, pyélonéphrite, cholécystite ou méningite. Notamment, une CVO peut être à l'origine de douleurs abdominales pseudo-chirurgicales par ischémie mésentérique, mais cette complication grave est très rare chez l'adulte. Différencier une urgence chirurgicale et une CVO à expression digestive n'est pas toujours aisé. Ainsi, toute douleur abdominale chez un adulte doit être considérée comme chirurgicale, jusqu'à preuve du contraire.

La plupart de ces épisodes sont pris en charge dans le service des urgences et lors d'une courte hospitalisation, mais ils peuvent évoluer vers des tableaux de défaillances viscérales imposant une prise en charge en réanimation.

La clef de voûte de la prise en charge des CVO repose sur l'analgésie [6]. Elle nécessite des morphiniques titrés par voie intraveineuse, possiblement relayés en administration par PCA. Il ne faut pas négliger la prise en charge des effets adverses des morphiniques, notamment la prévention de la constipation, celle-ci pouvant être à l'origine d'une hypoventilation alvéolaire favorisant la survenue d'un syndrome thoracique aigu par effet mécanique direct lié à la douleur. La coanalgésie par paracétamol est de règle; l'efficacité des anti-inflammatoires non-stéroïdiens est limitée et impose d'écarter une complication infectieuse, une hypovolémie, une grossesse ou une atteinte néphrologique [7].

Les autres mesures symptomatiques reposent sur l'hydratation intraveineuse, ne devant toutefois pas excéder deux litres par jour en raison du risque de surcharge pulmonaire, notamment chez les adultes atteints d'une cardiopathie drépanocytaire. Il faudra cependant compenser les pertes urinaires si le patient est à jeun. La diurèse des patients drépanocytaires est en effet importante en raison d'anomalies de concentration des urines. L'apport de folate et l'obtention d'une normothermie sont également deux mesures systématiques. Une oxygénothérapie est toujours adjointe, et la kinésithérapie respiratoire avec spirométrie incitative est une mesure préventive en cas de crise et curative pour les syndromes thoraciques aigus [8].

Il n'y a aucune indication à un échange transfusionnel ou une transfusion lors d'une CVO non compliquée. Un taux d'hémoglobine proche du niveau de base (valeur moyenne: 8,5+/-1 g/dL), avec une anémie bien tolérée, et une amélioration rapide de la CVO sous traitement symptomatique font surseoir à la transfusion. A l'inverse, l'admission en réanimation sous-tend que la gravité de la CVO justifie un support transfusionnel. Les anémies profondes (Hb < 6 g/dL) mal tolérées sont les seules indications de la transfusion simple, en veillant particulièrement au risque d'œdème pulmonaire, mais un échange transfusionnel peut être proposé dans toute CVO grave, malgré un traitement symptomatique bien conduit après plusieurs jours ou en cas d'apparition d'effets secondaires graves d'opioïdes empêchant une prise en charge correcte. L'objectif de la transfusion ou de l'échange transfusionnel est de diminuer le taux d'hémoglobine S pathologique, rompant ainsi le cercle vicieux de la falciformation. Elle est réservée à des indications strictes en raison des risques encourus par les malades: d'une part le risque d'allo-immunisation chez ces patients polytransfusés (majoritairement d'origine afro-antillaise) dont les phénotypes érythrocytaires sont très différents de ceux des donneurs de sang (majoritairement d'origine européenne), et d'autre part le risque de surcharge martiale, responsable d'hémochromatose à long terme (Tableau 1). Ainsi, le support transfusionnel devra toujours être effectué avec des concentrés érythrocytaires phénotypés Rhésus-Kell (et parfois davantage) et compatibles. Si la transfusion est indiquée pour faire céder une CVO grave mais que le taux d'hémoglobine du patient est proche de celui observé à l'état basal, 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. Un contrôle de l'électrophorèse de l'hémoglobine dans les 24 heures après la transfusion permet 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 CVO les plus graves, notamment un priapisme prolongé, un accident vasculaire cérébral ou un syndrome thoracique aigu grave [6].

L'échange transfusionnel 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. 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 pathologiques, sans risque d'hypovolémie. Le traitement de fond par hydroxycarbamide, qui améliore la rhéologie des hématies et stimule la production d'hémoglobine fœtale, inhibant ainsi la polymérisation de l'hémoglobine S, n'a pour l'instant pas sa place à la phase aigüe

d'une CVO. Enfin, les corticoïdes systémiques permettent de réduire la durée de la crise, mais majorent le risque de récurrence et de survenue d'un syndrome thoracique aigu et sont donc contre-indiqués.

### **Syndrome thoracique aigu**

Le syndrome thoracique aigu (STA) n'a pas de définition consensuelle. Il combine une symptomatologie thoracique (douleur thoracique, dyspnée, toux, expectoration, foyer auscultatoire), et un infiltrat radiologique récent avec condensation segmentaire, à prédominance basale [4, 9-12]. Un épanchement pleural est présent dans environ un tiers des cas. D'autres signes aspécifiques (fièvre, hyperleucocytose, hypoxémie) sont présents à un degré variable. Le STA est accompagné d'une CVO osseuse dans plus de 80 % des cas chez l'adulte, alors qu'il est souvent isolé chez l'enfant. Si le STA peut marquer l'entrée dans la maladie, les patients sont souvent admis à l'hôpital pour un autre motif (CVO, chirurgie programmée, infection...). Il constitue la première cause d'admission en réanimation [3]. La physiopathologie du STA est en effet complexe et non univoque [4, 11].

Différentes hypothèses sur le mécanisme de déclenchement de STA ont été suggérées, notamment une occlusion vasculaire siégeant probablement au niveau de la veinule pulmonaire post-capillaire où la pression partielle en oxygène est plus faible. Il en résulte une adhérence des érythrocytes sur l'endothélium vasculaire, une vasoconstriction par libération d'endothéline, une baisse de la synthèse de monoxyde d'azote, et un état d'hypercoagulabilité. Le STA associe quatre grandes causes : les thromboses in situ sans thrombose des membres inférieurs (documentées dans environ 20% des cas [13]), les embolies graisseuses (retrouvées dans 20 à 80% des séries lors de la réalisation de lavages broncho-alvéolaires retrouvant des macrophages spumeux [14]), les pneumopathies infectieuses bactériennes (notamment avec atteinte par mycoplasme et *Chlamydia pneumoniae* [11]) ou virales et une hypoventilation avec atelectasies d'origine mécanique liées soit aux douleurs des infarctus osseux costaux soit à des pathologies sous-diaphragmatiques (iléus, chirurgie abdominale, ou très rarement surdosage en opiacés). L'œdème pulmonaire cardiogénique est rare, mais le STA peut être accompagné d'une hypertension artérielle pulmonaire aiguë qui est un facteur de gravité [15]. La fréquence de ces différentes causes est variable suivant la prise en charge et l'âge des patients. Chez l'enfant, les STA sont associés à des infections hivernales virales ou à bactéries intracellulaires; chez l'adulte, l'embolie graisseuse est retrouvée dans deux tiers des épisodes. Ces différentes causes expliquent probablement les profils cliniques différents, avec notamment une fréquence élevée (75 à 80 %) de CVO associées chez l'adulte. Enfin, les facteurs étiologiques sont souvent associés chez un même patient, ce qui rend ce syndrome multifactoriel. La réalisation d'un lavage broncho-alvéolaire est cependant inutile dans les formes non compliquées, car l'évolution n'apparaît pas influencée par le mécanisme du STA et la mise en évidence d'une embolie graisseuse ne débouche pas sur des mesures thérapeutiques particulières. Le STA reste une pathologie sévère et peut évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë, avec une mortalité d'environ 5%.

L'évolution d'un STA peut être rapidement défavorable en l'absence d'une prise en charge thérapeutique adaptée, et justifie une hospitalisation systématique. Les formes peu graves requièrent une oxygénothérapie et une hydratation, permettant de lutter contre les

facteurs favorisant les phénomènes de falciformation. La pratique de la spirométrie incitative doit être soutenue. L'analgésie par morphinique permet paradoxalement de limiter l'hypoventilation liée aux douleurs thoraciques. Une possible infection bactérienne est systématiquement traitée par une antibiothérapie couvrant le pneumocoque et les germes intracellulaires. L'intérêt de s'appuyer sur le dosage de la procalcitonine pour décider d'une antibiothérapie n'est pas complètement démontré [16]. La non-amélioration rapide de symptômes respiratoires minimes, ou l'apparition de signes d'insuffisance respiratoire aiguë imposent le transfert en réanimation. Il est à noter que la surveillance de la saturation transcutanée en oxygène n'est pas suffisamment fiable pour détecter une hypoxémie, en raison d'un déplacement vers la droite de la courbe de dissociation de l'hémoglobine chez les patients drépanocytaires.

L'admission en réanimation d'un patient atteint de STA suppose la présence de signes de gravité et impose *de facto* la réalisation d'un échange transfusionnel sauf en cas d'antécédent d'hémolyse post-transfusionnelle ou d'allo-immunisation complexe. Les autres mesures décrites pour les formes moins graves (hydratation, analgésie, spirométrie incitative, antibiothérapie, anticoagulation préventive) sont toujours de mise. L'assistance respiratoire par ventilation non-invasive améliore les symptômes respiratoires, mais ne permet pas de réduire les durées de séjour en réanimation ou de corriger plus rapidement l'hypoxémie [17]. Le recours à la ventilation mécanique ne doit pas être retardé sous couvert de ventilation non-invasive, en instaurant une ventilation protectrice tenant compte de la fréquente dysfonction ventriculaire droite. L'administration de monoxyde d'azote inhalé, bien que physiopathologiquement fondée, n'a pas démontré de bénéfice quant à la durée de résolution de la CVO [18]. Les résultats de l'étude INOSTA ([clinical.trial.gov](http://clinical.trial.gov), NCT00748423) pourraient permettre de répondre à cette question dans le cadre du STA.

## **Infections graves**

L'asplénie chirurgicale, ou fonctionnelle par infarctus spléniques répétés, expose les patients drépanocytaires à un sur-risque de développer une infection grave, notamment à *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* et salmonelles mineures (germes encapsulés habituellement phagocytés par la rate) [19]. C'est pour ces raisons qu'une antibioprofylaxie par pénicilline V orale est systématique jusqu'à l'âge minimal de 5 ans, sans que l'on sache l'âge à partir duquel le bénéfice de cette antibiothérapie s'estompe. De même, la vaccination dirigée contre le pneumocoque et *Haemophilus influenzae* est systématique durant l'enfance. L'autre particularité des patients drépanocytaires concerne la fréquence élevée des infections de chambre implantable qui s'avère parfois nécessaire pour les transfusions régulières. Chez les patients drépanocytaires présentant une bactériémie, on note une fréquence importante de foyers osseux secondaires graves. Les infections urinaires sont plus fréquentes chez les patientes drépanocytaires et peuvent être source de complications, notamment lors des grossesses. Cependant, quel que soit l'âge, tout tableau infectieux grave chez un patient drépanocytaire doit faire administrer une céphalosporine de troisième génération afin de couvrir le pneumocoque, devant le risque évolutif vers choc septique fulminant.

## Anémie aiguë

La durée de vie moyenne des drépanocytes étant d'une quinzaine de jours en raison de l'hémolyse chronique, il existe une érythropoïèse très active. Chaque patient a un taux d'hémoglobine de base qui lui est propre et résulte de la balance hémolyse-production, ce taux variant généralement entre 6 et 11 g/dL et restant plus ou moins stable pour le même patient en l'absence de complications. Au cours d'une CVO, le taux d'hémoglobine est normalement peu modifié. Une baisse de plus de 2 g/dL du taux d'hémoglobine doit faire rechercher les complications suivantes (Tableau 3) [6]:

*La séquestration splénique aiguë* 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, accompagnée fréquemment d'une thrombopénie et de signes généraux et abdominaux. Il s'agit d'une complication fréquente et grave chez l'enfant: l'anémie s'aggrave rapidement et nécessite une hospitalisation et une transfusion en urgence. Après le deuxième épisode, un programme transfusionnel est à discuter chez l'enfant. Une splénectomie est parfois justifiée dans les formes graves ou récidivantes. L'éducation des parents à la palpation de la rate et la reconnaissance des signes d'anémie aiguë est donc essentielle. Cette complication est plus rare chez l'adulte en raison de la répétition des épisodes de CVO entraînant une atrophie splénique, et touche plus volontiers les patients SC ou Sβ+ thalassémiques, ou les patients SS peu symptomatiques ayant gardé leur rate.

*Une érythroblastopénie due à une infection par le Parvovirus B19* (érythrovirus) dont le tropisme pour la lignée érythroïde provoque une anémie arégénérative. Une fébricule avec une éruption cutanée, et une atteinte articulaire caractérisent cliniquement cette complication. L'effondrement du taux des réticulocytes à un taux inférieur à 50 G/L évoque le diagnostic qui peut être confirmé par la réalisation d'un myélogramme. Outre la réalisation d'une sérologie, le Parvovirus B19 peut être mis en évidence au niveau médullaire par des techniques de biologie moléculaire. La prise en charge nécessite souvent une transfusion sanguine, en tenant compte de la durée de l'érythroblastopénie qui s'étend sur 7 à 10 jours.

*Une nécrose médullaire étendue* se manifeste par la survenue d'une pancytopénie associée à de la fièvre, une défaillance multiviscérale par embolies graisseuses, une augmentation majeure des LDH au cours d'une CVO hyperalgique généralisée. La réalisation d'un myélogramme confirme le diagnostic. Transfusions et administration d'érythropoïétine sont les deux seuls traitements spécifiques susceptibles d'améliorer le pronostic de cette affection redoutable.

*L'hémolyse post-transfusionnelle retardée avec ou sans anticorps retrouvés* peut survenir à distance d'une transfusion (10 à 15 jours), dans un tableau d'hémolyse aiguë intra-vasculaire souvent accompagnée d'une CVO qui sera au premier plan. La mise en évidence des allo-anticorps est souvent difficile et parfois retardée, voire absente dans un tiers des cas. Le diagnostic est évoqué devant la disparition rapide de l'hémoglobine A (reflétant la



transfusion), la présence d'urines très foncées et la majoration des marqueurs d'hémolyse (LDH, bilirubine libre), voire une chute importante de l'hémoglobine dans les accidents les plus sévères. 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, qui peut être efficace en quelques jours avec une importante augmentation des réticulocytes dans un premier temps. Ces patients sont à grand risque lors de chaque transfusion et cette décision doit être prise en concertation avec l'Établissement français du sang et les médecins référents du patient. Dans certains cas, un traitement immunomodulateur pourrait être proposé au patient si aucune autre alternative ne peut être envisagée. D'autre part en cas de nécessité d'intervention chez ces patients, le geste chirurgical pourra être encadré quelques semaines avant, par un traitement par hydroxyurée et érythropoïétine.

*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 CVO.

Dans de plus rares cas, il pourra s'agir d'un accident hémorragique, d'une séquestration hépatique ou d'un syndrome inflammatoire majeur.

### **Accident vasculaire cérébral et manifestations neurologiques aiguës**

Les accidents vasculaires cérébraux surviennent principalement dans l'enfance et concernent 10 % des patients drépanocytaires homozygotes. Ils sont en rapport avec une vasculopathie des gros troncs artériels à destination cérébrale qui se développe à partir de l'âge de 3 ans et peut être détectée par un écho-Doppler transcrânien annuel. L'atteinte ischémique avec atteinte des gros troncs artériels apparaît dans l'enfance, alors qu'à l'âge adulte ce sont d'abord les accidents hémorragiques qui surviennent, suivis par les accidents ischémiques distaux [20]. L'atteinte neurologique exige un échange transfusionnel en urgence, pour diminuer le taux d'hémoglobine S à moins de 30%.

La thrombolyse est déconseillée en raison de la fréquence des lésions anévrismales ou de lésions de Moya-Moya (réseau de suppléance) dont la présence majore le risque d'accident hémorragique. Cependant si le Moya-Moya et une pathologie anévrysmale cérébrale ont été éliminés, une fibrinolyse n'est pas contre-indiquée. L'emploi des anticoagulants est également déconseillé en raison de ces fréquentes anomalies artérielles. Au décours d'un accident ischémique, la mise en route d'un protocole transfusionnel prévient le risque de récurrence qui est spontanément élevé en cas de macrovasculopathie. Le traitement des accidents hémorragiques est moins bien codifié. En dehors des mesures symptomatiques de réanimation, 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.

Il faut évoquer le diagnostic de syndrome drépanocytaire majeur et réaliser une électrophorèse de l'hémoglobine devant une complication neurologique survenant chez un patient appartenant à une population à risque. 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 syndrome drépanocytaire majeur 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.

### **Insuffisance rénale aiguë**

Hormis les causes rencontrées dans la population générale, les patients drépanocytaires peuvent développer une insuffisance rénale aiguë organique satellite d'une CVO, et être aggravée par une déshydratation. En effet, la médullaire rénale est rendue fragile par la faible pression partielle en oxygène y régnant. Cette manifestation est toutefois rare [21, 22]. L'indication d'un échange transfusionnel dépend de la sévérité de l'atteinte rénale et de la cinétique d'aggravation. Par ailleurs, il existe souvent une dégradation de la fonction rénale après un épisode infectieux sévère. Deux causes plus spécifiques sont à connaître : pyélonéphrite aiguë et nécrose papillaire. Cette dernière est une complication néphrologique classique des syndromes drépanocytaires majeurs, et se manifeste surtout par une hématurie macroscopique, à différencier d'une fausse hématurie par hémolyse ou rhabdomyolyse. Son traitement repose sur le repos strict, l'alcalinisation des urines et le traitement du facteur déclenchant qui n'est pas toujours retrouvé.

### **Insuffisance hépatocellulaire**

Des CVO 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 [23]. 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. La séquestration hépatique est une autre manifestation classique mais rare, de présentation et de prise en charge similaire à celle d'une séquestration splénique.

### **Priapisme**

Les formes graves de priapisme peuvent nécessiter une prise en charge en salle de surveillance post-interventionnelle. Il s'agit d'une complication fréquente (survenant chez près de la moitié des adultes) qui peut aboutir à une impuissance définitive surtout après la puberté. Si le priapisme dure moins de 3 heures, dans un premier temps une injection de 10 mg d'étiléfrine (traitement alpha-bloquant) chez l'adulte, 0,2 mg/kg chez l'enfant peut obtenir une détumescence. S'il dure plus de 3 heures, un drainage soigneux des corps caverneux sans lavage, jusqu'à survenue de sang rouge, sous anesthésie locale et éventuellement inhalation d'un mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote, 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 3 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 malheureusement élevé.

### **Conclusion**

L'analyse des bases de données de réanimation confirme la gravité potentielle des CVO au cours de la drépanocytose. La prise en charge du STA est maintenant relativement bien codifiée, et doit être connue de tout réanimateur ; l'infection apparaît au contraire moins fréquente, mais reste une complication grave et doit rester une constante préoccupation. Le traitement principal en cas de complication viscérale aiguë amenant un patient drépanocytaire en réanimation reste l'échange transfusionnel en urgence. Dans ces situations d'urgence, l'admission en réanimation ou unité de soins continus permet d'améliorer le pronostic et d'assurer au mieux les mesures de réanimation nécessaires en attendant l'efficacité de la transfusion. Une prise en charge précoce, coordonnée et collégiale permettra d'améliorer le pronostic de ces patients dont l'espérance de vie ne cesse de s'allonger.

**Tableau 1 :** Indications d'échange transfusionnel ponctuel au cours des syndromes drépanocytaires majeurs

- syndrome thoracique sévère (hypoxémie profonde, images radiologiques bilatérales et/ou extensives)
- syndrome thoracique de gravité intermédiaire, mais ne répondant pas à 48-72h de traitement symptomatique (majoration de la dyspnée et de l'hypoxémie, persistance de la fièvre et des douleurs thoraciques, extension des images radiologiques)
- accident vasculaire cérébral
- une crise vaso-occlusive qui se prolonge (>8 jours) ou qui ne s'améliore pas malgré un traitement symptomatique bien conduit, ou effets secondaires limitant de la morphine lors d'une crise hyperalgique
- priapisme aigu pris en charge tardivement (plus de 3 heures d'évolution), situations où l'étiléfrine (médicament alpha-bloquant) peut ne pas suffire
- défaillance multiviscérale (HTAP, insuffisance rénale, hépatique)
- infection sévère intercurrente
- crise vaso-occlusive au cours de la grossesse (après avis spécialisé)
- complication grave intercurrente pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou fonctionnel
- à discuter au cas par cas avant intervention chirurgicale

**Tableau 2 :** Prise en charge d'un patient drépanocytaire admis en réanimation ou unité de soins continus pour syndrome thoracique aigu

**Mesures générales**

- Hydratation
- Analgésie : analgésie multimodale sans AINS. Recours très large aux morphiniques, avec prise en charge des effets secondaires (constipation)
- Apport de folate

**Antibiothérapie systématique**

- Couvrant le pneumocoque et les bactéries atypiques (pénicilline A et macrolide, par exemple)

**Support ventilatoire**

- Kinésithérapie respiratoire
- Spirométrie incitative
- Oxygénothérapie : maintenir la saturation transcutanée à plus de 95%

- Ventilation non-invasive en cas d'insuffisance respiratoire aiguë ; ventilation invasive en cas d'échec

**Échange transfusionnel/transfusion**

**Thromboprophylaxie**

- Anticoagulation efficace en cas de documentation d'une thrombose in situ dans l'arbre artériel pulmonaire

**Tableau 3** : Principaux diagnostics à évoquer devant la survenue d'une anémie aiguë chez un patient atteint d'un syndrome drépanocytaire majeur :

<b>Anémie régénérative (réticulocytes &gt;120 G/L)</b>	<b>Anémie arégénérative (réticulocytes &lt;100 G/L)</b>
<p><i>Hémorragie aiguë</i> : période postopératoire, hémorragie extériorisée</p> <p><i>Séquestration splénique ou hépatique</i> : splénomégalie ou hépatomégalie aiguë et douloureuse de l'enfant</p> <p><i>Accès palustre</i> : séjour récent en zone d'endémie</p> <p><i>Hémolyse par déficit associé en G6PD</i> : rare chez les patients drépanocytaires, prise de médicaments évocateurs (sulfamides, dérivés de la quinine)</p> <p><i>Hémolyse auto-immune</i></p>	<p><i>Erythroblastopénie</i> : baisse du taux d'érythrocytes, infection par parvovirus B19</p> <p><i>Hémolyse post-transfusionnelle retardée avec ou sans anticorps retrouvés</i> : hémolyse intravasculaire dans les jours suivant une transfusion</p> <p><i>Carence aiguë en folate</i> : pancytopénie</p> <p><i>Nécrose médullaire aiguë</i> : pancytopénie associée à des douleurs intenses et multiples et élévation majeure des LDH (&gt;3000 UI/L)</p> <p><i>Toxicité hématologique de l'hydroxycarbamide</i> : rare mode de révélation aiguë</p> <p><i>Syndrome inflammatoire</i> : l'anémie peut être brutale en raison de la courte durée de vie des globules rouges</p>

## Références

- [1] Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet* 2010;376:2018-31.
- [2] Perronne V, Roberts-Harewood M, Bachir D, Roudot-Thoraval F, Delord JM, Thuret I, et al. Patterns of mortality in sickle cell disease in adults in France and England. *Hematol J* 2002;3:56-60.
- [3] Cecchini J, Lionnet F, Djibre M, Parrot A, Stojanovic KS, Girot R, et al. Outcomes of adult patients with sickle cell disease admitted to the ICU: a case series. *Crit Care Med* 2014;42:1629-39.
- [4] Gladwin MT, Vichinsky E. Pulmonary complications of sickle cell disease. *N Engl J Med* 2008;359:2254-65.
- [5] Firth PG, Head CA. Sickle cell disease and anesthesia. *Anesthesiology* 2004;101:766-85.
- [6] Lionnet F, Arlet JB, Bartolucci P, Habibi A, Ribeil JA, Stankovic K. [Guidelines for management of adult sickle cell disease]. *Rev Med Interne* 2009;30 Suppl 3:S162-223.
- [7] Bartolucci P, El Murr T, Roudot-Thoraval F, Habibi A, Santin A, Renaud B, et al. A randomized, controlled clinical trial of ketoprofen for sickle-cell disease vaso-occlusive crises in adults. *Blood* 2009;114:3742-7.
- [8] 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.
- [9] Castro O, Brambilla DJ, Thorington B, Reindorf CA, Scott RB, Gillette P, et al. The acute chest syndrome in sickle cell disease: incidence and risk factors. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood* 1994;84:643-9.
- [10] Mekontso Dessap A, Deux JF, Habibi A, Abidi N, Godeau B, Adnot S, et al. Lung imaging during acute chest syndrome in sickle cell disease: computed tomography patterns and diagnostic accuracy of bedside chest radiograph. *Thorax* 2014;69:144-51.
- [11] Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:1855-65.
- [12] Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH, Wright EC, Castro O, Nickerson B. Acute chest syndrome in sickle cell disease: clinical presentation and course. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood* 1997;89:1787-92.
- [13] Mekontso Dessap A, Deux JF, Abidi N, Lavenu-Bombled C, Melica G, Renaud B, et al. Pulmonary artery thrombosis during acute chest syndrome in sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1022-9.
- [14] Lechapt E, Habibi A, Bachir D, Galacteros F, Schaeffer A, Desvaux 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.
- [15] Mekontso Dessap A, Leon R, Habibi A, Nzouakou R, Roudot-Thoraval F, Adnot S, et al. Pulmonary hypertension and cor pulmonale during severe acute chest syndrome in sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:646-53.
- [16] Stankovic Stojanovic K, Steichen O, Lionnet F, Bachmeyer C, Lecomte I, Avellino V, et al. Is procalcitonin a marker of invasive bacterial infection in acute sickle-cell vaso-occlusive crisis? *Infection* 2011;39:41-5.

- [17] Fartoukh M, Lefort Y, Habibi A, Bachir D, Galacteros F, Godeau B, et al. Early intermittent noninvasive ventilation for acute chest syndrome in adults with sickle cell disease: a pilot study. *Intensive Care Med* 2010;36:1355-62.
- [18] Gladwin MT, Kato GJ, Weiner D, Onyekwere OC, Dampier C, Hsu L, et al. Nitric oxide for inhalation in the acute treatment of sickle cell pain crisis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:893-902.
- [19] Brousse V, Buffet P, Rees D. The spleen and sickle cell disease: the sick(led) spleen. *Br J Haematol* 2014;166:165-76.
- [20] Gueguen A, Mahevas M, Nzouakou R, Hosseini H, Habibi A, Bachir D, et al. Sickle-cell disease stroke throughout life: a retrospective study in an adult referral center. *Am J Hematol* 2014;89:267-72.
- [21] Audard V, Homs S, Habibi A, Galacteros F, Bartolucci P, Godeau B, et al. Acute kidney injury in sickle patients with painful crisis or acute chest syndrome and its relation to pulmonary hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2524-9.
- [22] Nath KA, Hebbel RP. Sickle cell disease: renal manifestations and mechanisms. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:161-71.
- [23] Banerjee S, Owen C, Chopra S. Sickle cell hepatopathy. *Hepatology* 2001;33:1021-8.

Les auteurs ne déclarent aucun potentiel conflit d'intérêts relatif à ce texte.