



Chapitre 5

Crise vaso-occlusive chez le drépanocytaire

M. KHELLAF¹

Points essentiels

- La drépanocytose est devenue la première maladie génétique en France avec actuellement 15 000 patients atteints et 20 000 attendus en 2020.
- La répartition des patients sur tout le territoire français implique que tous les centres d'urgences sont susceptibles d'accueillir ce type de pathologie dont les bases de la prise en charge sont simples à mettre en place.
- La manifestation principale est la crise vaso-occlusive (CVO) qui correspond à des douleurs osseuses liées à des infarctus osseux suite à l'occlusion des capillaires sanguins par les globules rouges falciformés.
- Le traitement antalgique doit être rapide et comporte la prise de morphine étant donné l'intensité des douleurs.
- Tous les facteurs déclenchant la falciformation des hématies doivent être reversés : réhydratation, alcalinisation, traitement des infections, oxygénothérapie.
- La complication la plus grave des CVO est la survenue d'un syndrome thoracique aigu (STA) dans environ 20 % des cas. Le STA est défini par l'apparition de 2 sur 3 manifestations parmi : anomalies auscultatoires pulmonaires, douleur thoracique ou anomalies radiologiques.

Correspondance : Mehdi Khellaf, Service d'Accueil des Urgences, CHU Henri Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil Cedex.
Tél. : 00 33 1 49 81 49 52 – Fax : 00 33 1 49 81 44 37.
E-mail : mehdi.khellaf@hmn.aphp.fr

1. Introduction

La drépanocytose est une maladie génétique qui touche 15 000 patients en France (20 000 en 2020), elle est devenue la première maladie génétique avant la mucoviscidose, plus de 50 % des patients drépanocytaires résident en Île-de-France (1). L'anomalie de l'hémoglobine engendrée par des mutations ponctuelles dans la chaîne de l'hème provoque dans des situations de stress (infections, hypoxémie, acidose) une falciformation des hématies aboutissant à une occlusion des capillaires sanguins et notamment à des infarctus osseux particulièrement douloureux expliquant les crises vaso-occlusives amenant les patients aux Urgences. Si la crise vaso-occlusive (CVO) et le syndrome thoracique aigu représentent les manifestations les plus fréquentes, les bases thérapeutiques et d'autres complications comme le priapisme et l'accident vasculaire cérébral doivent être connues.

2. La crise vaso-occlusive

2.1. Physiopathologie

La crise vaso-occlusive (CVO) au cours de la drépanocytose résulte de la falciformation des globules rouges sous l'effet d'un stress oxydatif déclenché par de nombreuses situations (Tableau 1). L'hémoglobine polymérise au sein du globule rouge, celui devient difficilement déformable et vient boucher les capillaires sanguins. Conséquence directe de cette occlusion vasculaire, les capillaires sanguins obstrués à destination osseuse sont à l'origine d'infarctus osseux particulièrement douloureux amenant les patients drépanocytaires aux Urgences.

2.2. Symptômes cliniques et biologiques

Les douleurs de la CVO peuvent toucher potentiellement tous les os du corps (2). Elles sont le plus souvent situées au niveau des os longs (humérus, fémurs, tibias) et du rachis. Une fièvre liée à la crise est possible mais ne dépasse pas en général les 38,5 °C et justifie en soi un traitement antibiotique couvrant le pneumocoque chez ses patients sans rate fonctionnelle.

Tableau 1 – Facteurs déclenchant les CVO.

- Froid
- Altitude, voyages en avion
- Stress, examens scolaires ou universitaires
- Infection
- Déshydratation

Sur le plan biologique, l'hyperleucocytose est fréquente supérieure à $15 \times 10^9/L$, la CRP est augmentée en moyenne à 80 mg/l sans valeur pronostique particulière, le paramètre Lactate Déshydrogénase (LDH) est important à analyser car souvent prédictif d'une crise d'autant plus grave que le niveau des LDH est élevé.

2.3. Points clés à vérifier au cours d'une crise vaso-occlusive

Clinique : recueil des constantes vitales : fréquence respiratoire, cardiaque, saturation en oxygène, sites douloureux afin d'apprécier rapidement la gravité de la situation.

Biologie : Numération formule sanguine (NFS), plaquettes, Ionogramme sanguin, bilan hépatique, C-Réactive protéine, LDH. Gazométrie artérielle et radiographie thoracique en cas de douleur thoracique.

2.4. Prise en charge thérapeutique d'une crise vaso-occlusive (3)

Le traitement d'une crise vaso-occlusive simple comprend 2 volets : le traitement antalgique et le traitement des facteurs favorisant la falciformation comme énoncé plus haut.

3. Traitement de la douleur

La CVO est à l'origine de douleurs osseuses très intenses du niveau voire supérieures à celles d'une fracture osseuse. La réponse thérapeutique doit donc être au même niveau et nécessite dans tous les cas des antalgiques majeurs comme la morphine.

3.1. Morphine au cours de la CVO

Le principe du traitement morphinique au cours de la CVO est d'amener le patient rapidement vers une antalgie efficace en saturant au maximum les récepteurs nociceptifs. Pour y arriver, une titration morphinique est utile par des bolus itératifs jusqu'à une antalgie satisfaisante (EVA < 4). Par la suite, la morphine sera administrée par le patient selon une analgésie autocontrôlée par seringue auto pousseuse ou Patient Controlled Analgesia (PCA) = analgésie autocontrôlée par le patient.

3.1.1. Mode d'administration de la morphine au cours de la CVO

- Titration initiale : bolus de 0,1 mg/kg puis 2 à 3 mg toutes les 15' jusqu'à EVA < 4.
- Mise en place d'une seringue électrique en mode PCA avec bolus de 2 à 3 mg toutes les 15 minutes avec dose maximum de 16 mg par 4 h.
- Surveillance de la Fréquence Respiratoire et de l'Échelle de sédation durant la titration. Si sédation complète et/ou FR < 10/mn : arrêter la titration. Une ampoule de naloxone doit toujours être prête à proximité.
- L'utilisation d'une valve antireflux avec la seringue autopousseuse est obligatoire.

3.2. Traitements antalgiques associés

- **Paracétamol** oral à dose maximale soit 4 g par 24 h en l'absence de contre-indications (insuffisance hépatique, prise majeure de paracétamol en préhospitalier).
- **Nefopam chlorhydrate (acupan®)** 20 mg 4 fois par jour par voie intraveineuse continue ou discontinue, soit *per os* sur du sucre (contre-indication si antécédent de crise d'épilepsie).
- Ne pas associer tramadol et paracétamol codéiné ni tramadol avec morphine ou paracétamol codéiné et morphine.
- **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens n'ont pas d'efficacité prouvée au cours de la CVO (4) et sont contre-indiqués en cas de suspicion d'infection ou de déshydratation.** Ils sont interdits au cours du 3^e trimestre de la grossesse. Les AINS auraient un intérêt essentiellement dans les crises monofocales.

3.3. Correction des facteurs favorisant les CVO

- Hydratation : par voie veineuse, sérum physiologique 1 l sur 12 h puis G5 % avec NaCl 4g/l et KCL 2 g/l pour un volume quotidien d'environ 2 l.
- Alcalinisation : par 0,5 l d'eau de Vichy par jour et par voie orale.
- Oxygénothérapie : en cas de douleur thoracique ou de saturation < 96 % en ayant pour objectif une saturation > 97 %.
- Lutte contre l'hyperviscosité : si l'hémoglobine aux urgences est > 11 g/dl, une saignée devra être effectuée en suivant les règles du **tableau 2**.
- Traitement de l'anxiété : hydrozine dichlorhydrate (atarax®) 25 à 100 mg par jour selon les besoins.
- Kinésithérapie respiratoire incitative en utilisant un appareil permettant d'éviter les atélectasies comme le respiflo™ (5).

Tableau 2 – Volume de saignée en fonction du chiffre d'hémoglobine relevé aux Urgences.

Hémoglobine en g/dl	Volume des saignées en ml	Transfusion
< 7 à 8,5	0	2 à 3 CG
9	150 ml + 200 ml	2 CG
9,5	150 ml + 250 ml	2 CG
10	200 ml + 250 ml	2 CG
10,5	200 ml + 300 ml	2 CG
11	300 ml + 350 ml	2 CG
11,5	350 ml + 350 ml	2 CG
12	350 ml + 400 ml	2 CG

3.4. Indications des échanges transfusionnels (Tableau 3)

La majorité des CVO simples c'est-à-dire sans argument pour un syndrome thoracique (voir chapitre suivant) ne requiert pas de transfusion ni d'échange transfusionnel.

Tableau 3 – Indications des échanges transfusionnels en urgence.

- Accident vasculaire cérébral (AVC).
- Syndrome thoracique aigu (STA) sévère.
- Crise vaso-occlusive qui se prolonge (> 8 jours).
- Prépisme aigu pris en charge tardivement (plus de 3 heures d'évolution).
- Défaillance multiviscérale.
- Infection sévère intercurrente.
- Toute complication grave intercurrente pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou fonctionnel.

3.5. Critères de retour à domicile au cours d'une CVO (6)

- Absence de fièvre.
- Absence de douleur thoracique.
- FR < 20/mn.
- Pas d'injection de morphine depuis plus de 8 h.

4. Le syndrome thoracique Aigu

4.1. Physiopathologie

C'est la complication redoutée par excellence de la crise vaso-occlusive. Il s'agit d'une manifestation thoracique associant des douleurs thoraciques et des anomalies parenchymateuses pulmonaires pouvant aboutir rapidement à une situation de détresse respiratoire aiguë nécessitant une ventilation invasive. Les mécanismes de survenue d'un STA sont multiples et parfois intriqués mélangeant la possibilité d'atélectasies par hypoventilation liées aux infarctus costaux douloureux, des infarctus pulmonaires *via* d'authentiques embolies pulmonaires crurales, des embolies graisseuses alvéolaires et enfin des pneumopathies infectieuses.

4.2. Clinique et radiologie

Un syndrome thoracique est défini par l'existence de 2 symptômes parmi les 3 suivants :

- Douleur thoracique le plus souvent costale et basithoracique inhibant l'inspiration profonde.
- Anomalies auscultatoires : crépitants des bases unilatéralement le plus souvent.

– Anomalies radiologiques : infiltrat alvéolaire ou atélectasie le plus souvent, très rarement épanchement pleural, l'évolution des images radiologiques peut être fulgurante en 24 h.

4.3. Examens biologiques nécessaires

Une gazométrie artérielle permettra d'apprécier le niveau d'hypoxémie et recherchera une hypercapnie, signe d'un début d'épuisement respiratoire. Un avis réanimatoire est très souvent nécessaire devant un syndrome thoracique car l'évolution peut être très rapidement défavorable.

Le niveau des LDH reste un bon indicateur d'une évolution péjorative même si d'autres marqueurs biologiques semblent plus pertinents d'après une étude en cours de publication (Étude PRESEV).

4.4. Traitement du syndrome thoracique

- 1) Traitement de la crise vaso-occlusive selon les mêmes modalités précédentes.
- 2) Échange transfusionnel au cours du STA en cas de critères de sévérité du STA :
 - D'emblée au cours d'un Syndrome thoracique grave :
 - hypoxémie profonde ;
 - images thoraciques bilatérales et extensives.
 - Syndrome thoracique de gravité intermédiaire ne répondant pas au traitement symptomatique après 48 à 72 heures d'évolution :
 - extension des images radiologiques ;
 - persistance de la fièvre et des douleurs thoraciques ;
 - majoration de la dyspnée et de l'hypoxie.

4.5. Le priapisme aigu

Le priapisme est défini comme une érection involontaire douloureuse durant plus de 60 minutes. Le risque est la fibrose des corps caverneux et donc à moyen terme l'impuissance chez des patients jeunes. Cette complication survient chez près de 42 % des patients drépanocytaires adultes et 6 % des enfants.

Ce symptôme est souvent peu évoqué, spontanément par les patients, aussi est-il important de leur poser assez systématiquement la question.

En cas de priapisme vu aux Urgences, quelle est la conduite à tenir ?

Si le priapisme dure depuis moins de 3 h : on pratiquera une injection intracaverneuse de 10 mg d'étiléfrine à répéter 20 minutes plus tard si la détumescence n'a pas été obtenue de façon durable.

Si le priapisme dure depuis plus de 3 h ou en cas d'échec des injections précédentes : il faut drainer les corps caverneux en provoquant l'écoulement du

sang par pression manuelle douce après anesthésie locale par lidocaïne 1 %. Le drainage se fait en plaçant une aiguille type Butterfly sous le sillon balanopréputial. Une fois le drainage terminé (20 à 30 minutes), injecter alors l'étiléfrine.

Prévoir un échange transfusionnel.

Si échec des mesures précédentes, prévoir un geste chirurgical.

Mesures associées : traitement antalgique, hydratation et oxygénothérapie.

4.6. L'accident vasculaire cérébral

Dans l'enfance, le risque est principalement celui de lésions ischémiques (infarctus artériel cérébral, infarctus jonctionnel, infarctus dit « silencieux » car souvent découvert sur l'imagerie sans signe clinique d'appel), et ce très majoritairement avant l'âge de 10 ans.

Chez l'adulte jeune, les AVC sont plutôt hémorragiques (hémorragie cérébrale, intraventriculaire ou méningée) tandis qu'à partir de 40 ans, surviennent aussi des accidents ischémiques, c'est-à-dire en moyenne plus tôt dans la vie que chez les non-drépanocytaires.

En cas de suspicion d'AVC, il est recommandé d'effectuer une IRM cérébrale en première intention ou un scanner cérébral sans injection par défaut afin d'éliminer un saignement.

Un échange transfusionnel associé au traitement symptomatique (hydratation, oxygénothérapie) est recommandé en urgence afin d'abaisser le taux d'hémoglobine S à moins de 30 %.

Actuellement, la thrombolyse intraveineuse ou intra-artérielle n'est pas recommandée chez les enfants et adolescents drépanocytaires. L'obstacle intravasculaire est en effet davantage un agrégat de cellules (globules rouges falciformés, leucocytes, plaquettes) qu'un caillot à majorité de fibrine, rendant à ce jour discutable le rationnel d'une thérapeutique fibrinolytique.

Références

1. Galacteros F. Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire. Institut de Veille Sanitaire, n° 27-28, juillet 2012.
2. Platt O., Thorington B., Brambilla D., Milner P., Rosse W., Vichinsky E. and Kinney T. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors, New England Journal of Medicine 1991 ; 325(1) : 11-6.
3. Gonzalez E.R., Bahal N., Hansen L.A., Ware D., Bull D.S., Ornato J.P. and Lehman M.E. Intermittent injection vs patient-controlled analgesia for sickle cell crisis pain. Comparison in patients in the emergency department, Arch Intern Med 1991 ; 151(7) : 1373-8.

4. Bartolucci P., El Murr T., Roudot-Thoraval F., Habibi A., Santin A., Renaud B., Noël V., Michel M., Bachir D., Galacteros F. and Godeau B.. A randomized, controlled clinical trial of ketoprofen for sickle-cell disease vaso-occlusive crises in adults. *Blood* 2009 ; 114(18) : 3742-7.
5. Bartolucci P., Galactéros F. Clinical management of adult sickle-cell disease. *Curr Opin Hematol* 2012 ; 19(3) : 149-55.
6. Maitre B., Habibi A., Roudot-Thoraval F., Bachir D., Belghiti D.D., Galacteros F. and Godeau B.. Acute chest syndrome in adults with sickle cell disease, *Chest* 2000 ; 117(5) : 1386-92.