

Complications aiguës de la drépanocytose de l'adulte : de la physiopathologie au traitement

Khalid Serraj^{1,2}, Mustapha Mecili¹, Brahim Housni², Emmanuel Andrès¹

¹ Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques, Clinique médicale B, Hôpital Civil, CHRU de Strasbourg, 1 porte de l'Hôpital, 67091 Strasbourg Cedex, France <emmanuel.andres@chru-strasbourg.fr>

² Département de Médecine Interne, Hôpital Universitaire d'Oujda, Oujda, Maroc

La drépanocytose ou hémoglobinose S est une hémoglobinopathie qualitative entraînant une tendance à la polymérisation de l'hémoglobine et à la falciformation des hématies. Les complications de la drépanocytose concernent de plus en plus l'adulte du fait de l'allongement de l'espérance de vie des patients. Ces dernières années ont connu une codification de la prise en charge des complications drépanocytaires en France grâce à l'élaboration de recommandations à cet effet. Les complications aiguës de la drépanocytose sont liées sur le plan physiopathologique à la vaso-occlusion et à l'hyperhémolyse. La vaso-occlusion est due essentiellement à la polymérisation des hématies mais aussi à la vasculopathie, la vasoconstriction et probablement à un état d'hypercoagulabilité. Les principales complications drépanocytaires aiguës sont la crise vaso-occlusive osseuse, le syndrome thoracique aigu, l'accident vasculaire cérébral, le priapisme aigu et l'anémie aiguë. La réhydratation, la sédation de la douleur, la prise en charge transfusionnelle et le traitement du facteur déclenchant sont les pierres angulaires du traitement des crises drépanocytaires aiguës.

Mots clés : hémoglobine S, vaso-occlusion, vasculopathie, hémolyse, traitement

La drépanocytose ou hémoglobinose S est une anémie hémolytique corpusculaire, autosomique récessive, due à une anomalie qualitative de l'hémoglobine. Ses mécanismes physiopathologiques font d'elle le prototype de la maladie hémato-vasculaire dont la conséquence principale, à côté de l'hémolyse, est la vaso-occlusion qui explique la grande majorité des manifestations aiguës graves de maladie. Du fait des flux migratoires importants, une recrudescence des cas de drépanocytose a été observée ces dernières années dans les pays occidentaux, dont la France, augmentation qui a rendu indispensable la publication de recommandations permettant d'améliorer et de standardiser la prise en charge des patients [1, 2].

Jusqu'aux années 1990, la drépanocytose était considérée comme une maladie mortelle avec des études faisant état d'une espérance de vie ne dépassant pas 48 ans même dans les pays développés [3, 4]. Les grandes avancées réalisées dans la compréhension de la physiopathologie, encore très complexe, de la maladie et la codification grandissante de la prise en charge ont cependant permis, à travers le respect de certaines règles simples, de réduire considérablement la mortalité et de faire passer la drépanocytose du statut de « maladie fatale » à celui de « maladie chronique ».

Dans cet article, nous nous proposons de faire le point sur les aspects physiopathologiques, diagnostiques, pronostiques ainsi qu'une

mt

Tirés à part : E. Andrès

synthèse pratique des recommandations thérapeutiques françaises en ce qui concerne les formes aiguës de la drépanocytose de l'adulte.

Bases physiopathologiques

L'anomalie de base de la drépanocytose est la présence de l'hémoglobine S (HbS) due à une mutation ponctuelle du codon 6 du gène de la chaîne B de la globine, qui entraîne un remplacement de l'acide glutamique par une valine. La différence de charge électrique de l'HbS a été décrite par Linus Pauling en 1949 et explique la tendance de celle-ci à la polymérisation avec falciformation des hématies qui perdent alors leur souplesse morphologique et deviennent hyperadhérentes. Deux conséquences physiopathologiques principales s'en suivent à savoir l'hyperhémolyse et l'obstruction vasculaire [5].

La polymérisation de l'HbS concerne essentiellement les patients drépanocytaires homozygotes, les doubles hétérozygotes SC et les drépano-thalassémiques. Elle est déclenchée par l'hypoxie, la déshydratation, l'acidose et l'infection. La survenue de crises nombreuses et répétitives rend la polymérisation irréversible en raison des lésions oxydatives membrano-érythrocytaires qui s'installent à moyen et à long terme [6, 7].

Il est à noter par ailleurs que les données physiopathologiques actuelles pour la drépanocytose rendent compte de la grande complexité des mécanismes de la vaso-occlusion faisant intervenir en plus de l'hyperadhérence érythrocytaire d'autres facteurs, notamment la vasculopathie liée à l'activation chronique des cellules endothéliales, l'hyperadhésion et l'activation leucocytaire mais aussi la thrombophilie et la vasoconstriction dues à la perturbation du métabolisme du monoxyde d'azote (NO) [8].

La vasculopathie

La vasculopathie au cours de la drépanocytose est à la fois microangiopathique distale, par ralentissement et agglomération des hématies appelée « effet *sludge* », et macroangiopathique proximale, sténosante et progressive [9-12]. Ses mécanismes sont multiples et encore loin d'être complètement élucidés. Les barotraumatismes liés à l'augmentation du débit et aux turbulences du flux sanguin, l'hypoxie, l'adhésion endothéliale des globules rouges, mais aussi l'activation et l'adhésion leucocytaire entraîneraient la survenue de phénomènes inflammatoires avec libération de molécules d'adhésion (VCAM-1 et E-sélectine) et la succession alternée de processus d'altération et de cicatrisation vasculaires provoquant à long terme une hyperplasie médio-intimale progressive. La théorie de la libération d'acides gras par les embolés

gras incriminés dans le syndrome thoracique aigu a été aussi soulevée comme mécanisme de stimulation d'expression érythrocytaire et endothéliale de ces molécules d'adhésion notamment les intégrines VLA-4 et CD36 [1, 13].

Lors des poussées vaso-occlusives de la drépanocytose, il a été observé une proportion accrue de cellules endothéliales circulantes reflétant le rôle de la vasculopathie dans la genèse des crises [14]. Ce rôle serait particulièrement marqué au cours des accidents vasculaires cérébraux (AVC) du fait de la grande sensibilité du polygone de Willis aux variations hémodynamiques et rhéologiques de la drépanocytose. L'occlusion vasculaire répétitive entraîne le développement de suppléances anormales dont l'exemple type est le réseau de Moya-Moya cérébral. La fragilité de ces collatéralités et la présence possible d'anévrismes vasculopathiques exposent secondairement au risque de survenue d'accidents hémorragiques surtout après l'âge de 20 ans [15]. Par ailleurs, une prédisposition génétique a été soulevée dans la survenue des anomalies vasculaires cérébrales chez les patients drépanocytaires et ce par des études ayant mis en évidence un rôle protecteur du polymorphisme VCAM-1 G1238C et un autre prédisposant du TNF α -308. [7, 11].

Enfin, une composante vasoconstrictrice serait également présente et responsable de l'aggravation des phénomènes vaso-occlusifs. Elle serait liée à la libération de l'endothéline I suite à l'hypoxie, à l'interaction des drépanocytes avec le métabolisme du monoxyde d'azote (NO) et à la sécrétion suite à l'hémolyse de l'arginase qui entraîne une chute de la concentration du NO, ce dernier étant un puissant vasodilatateur et inhibiteur plaquettaire physiologique [16-18]. Un vaso-spasme lié à une libération importante de thromboxane plaquettaire a été également suggéré [19].

La thrombophilie

L'augmentation des D-dimères, des complexes thrombine-antithrombine et plasmine-antiplasmine, la surexpression des facteurs tissulaire et von Willebrand et enfin la diminution de la protéine C et S font suggérer l'existence d'un état d'hypercoagulabilité au cours de la drépanocytose [7, 20, 21]. Cette hypercoagulabilité serait liée à l'adhésion des hématies qui entraîne une activation endothéliale chronique avec exposition des phospholipides membranaires. Par ailleurs, des anomalies intrinsèques des plaquettes et une réduction de leur demi-vie ont été observées, ce qui est en faveur d'une consommation plaquettaire accrue dans la drépanocytose [22]. Une augmentation fréquente de l'homocystéinémie en dehors de toute carence folique a été également notée [23]. L'implication des modifications suscitées dans la survenue des phénomènes vaso-occlusifs n'est pas encore certaine. Une meilleure compréhension

étiopathogénique de cet état d'hypercoagulabilité ainsi qu'une évaluation parallèle de l'efficacité éventuelle des anticoagulants et des antiplaquettaires chez le patient drépanocytaire seraient en mesure d'éclaircir ce rôle et de préciser son impact précis sur le plan clinique et thérapeutique [22].

Physiopathologie de l'anémie aiguë

Les crises vaso-occlusives drépanocytaires ne s'accompagnent habituellement pas de baisse majeure du taux d'hémoglobine. La survenue d'une anémie aiguë au cours de la drépanocytose doit faire penser à un certain nombre de complications centrales comme la nécrose médullaire, l'infection à parvovirus B19 et la carence aiguë en folates, ou périphériques comme la séquestration splénique aiguë et les accidents immunologiques transfusionnels [1].

Physiopathologie de la douleur drépanocytaire

La vaso-occlusion et ses conséquences lésionnelles d'aval sont à l'origine de la composante nociceptive qui explique la plus grande partie du syndrome douloureux drépanocytaire par le biais d'une synthèse accrue des prostaglandines, de l'histamine, des bradykinines, des cytokines, de la sérotonine, de la substance P et des leucotriènes [24]. Toutefois, il est actuellement établi que la particularité sémiologique et l'intensité de la douleur drépanocytaire résident dans son caractère multifactoriel englobant certes le volet nociceptif mais aussi d'autres composantes neuropathiques et psychosociales [25]. Ainsi, il est souvent décrit lors d'une crise douloureuse drépanocytaire des sensations de brûlures, de picotements et d'engourdissements mais aussi des anomalies objectives plus systématisées comme les névralgies trigéminées, les mononeuropathies du nerf médian, les compressions nerveuses et les polyneuropathies démyélinisantes. Ces anomalies sont importantes à évoquer et surtout à savoir reconnaître par le clinicien à travers une analyse sémiologique fine pour pouvoir envisager un traitement antalgique adapté [26].

Aspects diagnostiques et pronostiques

La crise douloureuse vaso-occlusive

Elle constitue la complication aiguë la plus fréquente de la drépanocytose chez l'adulte avec une prévalence estimée à 95 % [27]. La crise douloureuse vaso-occlusive (CVO) peut parfois être annonciatrice d'une autre complication plus grave ou encore cacher d'autres diagnostics différentiels lorsqu'elle survient dans des sites particuliers comme l'abdomen ou le thorax. Son retentissement psychologique est majeur pouvant évoluer vers un authentique syndrome dépressif.

Au plan topographique, le syndrome algique drépanocytaire est ubiquitaire avec toutefois une nette prédominance ostéoarticulaire faisant des douleurs osseuses le premier motif d'admission à l'hôpital. Les membres inférieurs et le rachis semblent être touchés dans plus de la moitié des cas et les membres supérieurs dans environ 40 % des cas avec une atteinte métaphysaire préférentielle. Une localisation costale doit faire redouter une crise thoracique aiguë alors qu'une localisation abdominale doit faire penser et éliminer d'abord une vaso-occlusion mésentérique, une cholécystite, une appendicite ou toute autre urgence abdominale chirurgicale.

La douleur drépanocytaire est imprévisible, le plus souvent brutale et d'emblée intense atteignant son acmé en moins d'une heure généralement. La présence de signes généraux inflammatoires cliniques et biologiques est classique, en dehors de toute infection sous-jacente, infection qu'il est toutefois indispensable d'écarter. Akinola, Ballas et Smith avaient étudié sur des séries respectives de patients drépanocytaires adultes l'histoire naturelle clinique et biologique de la crise douloureuse. Ils avaient ainsi retrouvé une succession symptomatique assez stéréotypée et reproduite de la même manière chez la quasi-totalité des patients avec une phase prodromique, une phase initiale, une phase d'état et une dernière phase de régression.

Les principales anomalies biologiques accompagnant la crise douloureuse drépanocytaire sont le syndrome inflammatoire, la réticulocytose, la rigidité et la falciformation globulaires, l'élévation des index de distribution érythrocytaire et de l'hémoglobine, l'hyperleucocytose et la thrombocytose qui peuvent apparaître pendant ou au décours de la crise en rapport avec la réponse inflammatoire systémique, l'hémolyse et l'asplénie fonctionnelle. Cette thrombocytose expliquerait en partie l'état d'hypercoagulabilité qui serait responsable des récurrences précoces observées dans environ 16 % des cas [24, 28, 29]. L'hémoglobine est le plus souvent stable ou peu perturbée par rapport aux valeurs basales du patient. Une aggravation aiguë de l'anémie doit faire évoquer certaines complications spécifiques qui seront abordées plus loin ou encore un tableau de défaillance multiviscérale qui peut émailler l'évolution et dont le pronostic est péjoratif en dehors d'une prise en charge rapide et adéquate en milieu spécialisé. Les LDH sont souvent élevées et seraient corrélées à la sévérité de la crise [1, 28].

L'évolution à moyen et à long terme des crises douloureuses drépanocytaires se fait vers la survenue de syndromes douloureux chroniques. Ces derniers ont une composante nociceptive liée aux classiques remaniements lésionnels chroniques comme l'ulcère de jambe, l'ostéonécrose aseptique et l'ostéomyélite chronique et une autre psychogène et neurogène centrale en dehors de toute atteinte organique ou processus vaso-occlusif [24].

Le syndrome thoracique aigu (STA)

Physiopathologiquement, l'hypothèse la plus probable est une localisation vaso-occlusive veineuse post-capillaire. Le risque majeur du STA est l'évolution vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Il s'agit d'une complication grave dont les circonstances déclenchantes les plus fréquentes sont les pneumopathies infectieuses, les embolies graisseuses ou fibrino-cruoriques, les thromboses *in situ* et l'hypoventilation due à la douleur intense et/ou au surdosage en opiacés. Chez l'adulte, l'embolie graisseuse et l'hypoventilation sont les deux conditions favorisant les plus fréquemment rencontrées. L'embolie graisseuse est retrouvée dans plus des deux tiers des épisodes et a été clairement objectivée par la recherche positive de particules graisseuses dans le lavage broncho-alvéolaire [30]. En ce qui concerne les infections, le principal agent incriminé dans la crise thoracique aiguë était initialement le pneumocoque avant qu'il cède la place par la suite, en raison très probablement de l'amélioration de la prévention vaccinale, à d'autres agents comme le *chlamydiae*, le *Mycoplasme pneumoniae*, l'*Haemophilus influenzae*, le staphylocoque doré, le *Klebsiella pneumoniae* et certains virus [2, 31, 32]. Il est par ailleurs actuellement établi une plus grande susceptibilité des patients drépanocytaires aux salmonelloses [3]. L'hypoxie, considérée comme étant le point commun entre toutes les circonstances déclenchantes précitées, est entretenue voire aggravée par les conséquences pulmonaires locales de la crise. Il est à noter que les présentations cliniques du STA sont très différentes entre l'adulte et l'enfant, ce qui suggère l'existence de spécificités physiopathologiques entre ces deux catégories de patients [1]. La chirurgie a été également identifiée comme circonstance prédisposante avec un délai moyen post-opératoire de survenue de STA de 3 jours environ [12]. L'association à une CVO est par ailleurs classique. Celle-ci précède le STA dans 50 % à 75 % des cas [32]. L'incidence moyenne du STA dans la drépanocytose homozygote est de 12,8 % par an. Elle est inversement proportionnelle à l'âge. Les patients avec antécédent de STA, une hyperleucocytose, un faible pourcentage d'hémoglobine fœtale ou un taux basal d'hémoglobine plus haut seraient plus à risque de développer un STA [33].

Le diagnostic du STA est clinico-radiologique. Il est défini par l'apparition de signes cliniques à type de douleur thoracique, de polypnée superficielle, plus rarement d'hémoptysie et de fièvre ne dépassant pas 39 °C sauf en cas d'infection. A l'examen, des râles crépitants et une diminution du murmure vésiculaire sont retrouvés dans plus de la moitié des cas. Un examen clinique normal ne peut toutefois en aucun cas écarter le diagnostic [12]. L'atteinte radiologique peut être retardée par rapport à la clinique avec une radiographie thoracique normale initialement et l'apparition dans un second temps

d'un syndrome alvéolaire multilobaire à prédominance basale et d'un syndrome pleural [12, 33, 34]. La topographie des signes radiologiques est souvent bilatérale. La réalisation d'une radiographie initiale doit être systématique chez tout patient drépanocytaire quel que soit le motif de son hospitalisation. Des contrôles successifs pendant l'hospitalisation s'avèrent par la suite souvent nécessaires pour guetter l'apparition de nouveaux signes radiologiques mais aussi pour surveiller l'évolution sous traitement [35]. Une amélioration radiologique plus lente ou plus partielle que prévu doit faire rechercher une affection sous-jacente de nature notamment infectieuse [12, 31, 36].

La place de la scintigraphie ventilation/perfusion a été évoquée dans les situations de forte suspicion de STA avec une radiographie normale. La principale anomalie est la présence d'un *defect* ventilatoire sans *defect* de perfusion quoique cet aspect soit souvent biaisé par d'éventuels antécédents vaso-occlusifs pulmonaires antérieurs. Certains auteurs avaient soulevé l'intérêt d'une éventuelle étude comparative avec des scintigraphies antérieures [37, 38]. En pratique, la scintigraphie n'est actuellement pas un examen de routine dans le STA. L'angio-tomodensitométrie (TDM) thoracique est par contre souvent nécessaire en cas de forte présomption d'embolie pulmonaire fibrino-cruorique ou de thrombose *in situ* [39].

La bronchoscopie avec LBA peut avoir un intérêt dans l'enquête étiologique infectieuse (culture positive dans 3,5 % des cas chez l'adulte) et dans le diagnostic d'une embolie graisseuse. Il s'agit toutefois d'un examen dont la morbidité dans le contexte d'un STA peut s'avérer importante avec des complications décrites dans 13 % des cas. Son apport doit en pratique être soigneusement examiné au cas par cas [31, 40].

La gazométrie montre souvent une hypoxémie avec normo ou hypercapnie. Le taux d'hémoglobine est généralement peu perturbé. Des modifications de type inflammatoire sont observées en dehors de toute infection sous-jacente. Une thrombopénie est souvent présente et pourrait être un marqueur de sévérité du STA de même que le taux de phospholipase A2. La cytolysie et l'insuffisance rénale qui témoigneraient d'une participation viscérale du processus vaso-occlusif pourraient également avoir un intérêt évolutif et pronostique [2, 30-32].

Les accidents vasculaires cérébraux

La mortalité spontanée d'un AVC drépanocytaire peut aller jusqu'à 20 % et témoigne de la gravité extrême de cette complication [41]. Le risque relatif de développer un AVC au cours de la drépanocytose est de l'ordre de 300. Les AVC concernent beaucoup plus l'enfant que l'adulte avec un âge de prédilection entre 2 et 10 ans mais aussi

un pic après l'âge de 30 ans [1, 11]. Les principales données épidémiologiques ont été évaluées essentiellement sur des populations pédiatriques avec une prévalence clinique de 22 % et angiographique de 44 %. Tous âges confondus, elle serait de l'ordre de 7 à 10 % dans les drépanocytoses homozygotes et de 11 % dans les syndromes drépano-thalassémiques [11]. Les principaux facteurs de risque d'AVC au cours de la drépanocytose sont la présence d'antécédents d'AVC, d'AIT ou de STA, un taux basal d'hémoglobine diminué et un pourcentage élevé d'HbS [11, 42, 43]. Un dépistage pédiatrique précoce et régulier de la vasculopathie par Doppler transcârien et une stratégie transfusionnelle visant un taux d'HbS inférieur à 30 % réduit en revanche considérablement ce risque qui passerait alors de 40 % à 2 % [6].

La présentation clinique des AVC drépanocytaires est plutôt classique avec toutefois la particularité d'être brutale et rapidement évolutive vers le coma et le décès en dehors d'un traitement rapide et adéquat. A long terme, les principaux risques sont la détérioration cognitive et la récurrence qui peut aller jusqu'à 67 % des cas. Le grand enfant et l'adulte seraient plus concernés par les complications hémorragiques avec un âge moyen de 25 ans, en rapport avec la fragilité des suppléances vasculaires de type Moya-Moya ou la rupture d'anévrismes vasculopathiques [1,11]. Les AVC constitués sont précédés d'accidents transitoires dans 56 % des cas. Toute manifestation neurologique et/ou psychiatrique aussi minime soit elle doit de ce fait faire rechercher et guetter activement une complication neurovasculaire.

La tomodesitométrie (TDM) trouve alors toute sa place pour le diagnostic notamment des accidents hémorragiques et l'IRM pour le dépistage des AVC récents, des infarctus massifs et jonctionnels, des infarctus silencieux et lacunaires de la substance blanche et des noyaux gris centraux mais aussi pour la recherche du réseau Moya-Moya [11, 44]. Le Doppler transcârien (DTC), à travers la mesure des vitesses de flux au niveau du polygone de Willis permet le dépistage des sténoses vasculaires de manière non invasive et peu coûteuse. Une vitesse supérieure à 200 cm/s définit un axe vasculaire vraisemblablement pathologique avec un risque de survenue d'AVC avoisinant 40 % dans les 3 ans qui suivent [45, 46].

Le syndrome abdominal aigu

Chez l'adulte drépanocytaire, une douleur abdominale peut être due à plusieurs causes dont les principales sont la lithiase biliaire, l'iléus fonctionnel neurogène ou morphinique, la nécrose papillaire rénale, l'infarctus splénique et l'ischémie mésentérique. Cette dernière est suffisamment grave pour être évoquée au premier plan d'autant plus qu'elle est réversible si le diagnostic est précoce et l'échange transfusionnel fait à temps. Par ailleurs, l'abdomen ne fait pas l'exception des complications infec-

tieuses, très fréquentes sur ce terrain du fait de l'asplénie fonctionnelle. Une angiocholite, une pyélonéphrite ou un pyosalpinx doivent de ce fait être systématiquement recherchés et constituent avec les autres causes chirurgicales les principaux diagnostics différentiels chez cette catégorie de patients [7]. La lithiase biliaire est présente dans la majorité des cas après l'âge de 20 ans et doit être systématiquement dépistée et traitée surtout quand elle est symptomatique, quand elle survient sur des tares sous-jacentes ou si une pose de prothèse orthopédique est prévue [1]. En pratique, l'approche diagnostique en urgence devant une douleur abdominale drépanocytaire doit être similaire à celle d'un sujet non drépanocytaire dans le but de différencier dans un premier temps les causes médicales des causes chirurgicales. En dehors d'une étiologie évidente identifiée, un échange transfusionnel est souvent proposé comme test diagnostique et thérapeutique car il permet dans la majorité des cas d'améliorer de manière spectaculaire une crise vaso-occlusive mésentérique [1, 7].

Le priapisme aigu

Environ 40 % des adultes drépanocytaires présentent un priapisme intermittent ou aigu à un moment ou un autre de l'évolution de la maladie. Les crises sont le plus souvent nocturnes et favorisées par la présence d'un syndrome d'apnée du sommeil. Le risque fonctionnel majeur est la fibrose définitive du corps caverneux. Un dépistage anamnestique systématique et une prise en charge des priapismes intermittents sont indispensables pour prévenir la survenue d'un priapisme aigu aux séquelles souvent définitives [1, 47, 48].

L'infarctus du myocarde

La sténose coronarienne angiographique est fréquente au cours de la drépanocytose. Physiopathologiquement, il s'agit d'une vasculopathie spécifique avec vraisemblablement une participation apoptotique directe des cardiomyocytes. L'infarctus du myocarde (IDM) est une complication rare mais très probablement sous-diagnostiquée au cours de la drépanocytose en raison des atypies cliniques, biologiques et électriques fréquentes sur ce terrain [49, 50].

Au plan clinique, une douleur thoracique ou épigastrique est souvent prise pour un syndrome thoracique aigu, une crise vaso-occlusive costo-vertébrale ou encore un effet secondaire des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Il a été par ailleurs constaté que la douleur thoracique est quasi-constante dans l'IDM drépanocytaire mais que les anomalies du segment ST et de l'onde T (18,5 % des cas) sont très peu spécifiques. Sur une série autopsique de 7 patients drépanocytaires avec IDM, Martin *et al.* n'avaient retrouvé d'anomalies électriques caractéristiques que dans 2 cas. Norris *et al.* avaient par ailleurs diagnostiqué un

authentique IDM chez 11 patients sur 20 avec douleur thoracique mais un ECG non caractéristique de syndrome coronarien aigu. L'élévation des enzymes cardiaques et de la troponine perd également sa spécificité dans un contexte de drépanocytose du fait de la souffrance musculaire fréquente sur ce terrain [51].

L'IDM survient souvent concomitamment à d'autres complications aiguës plus fréquentes comme le syndrome thoracique aigu et l'anémie aiguë. Ces complications peuvent non seulement masquer et retarder le diagnostic de syndrome coronarien aigu mais aussi assombrir le pronostic en favorisant l'hypoxie myocardique [49]. L'idée d'une stratification du risque tenant compte en plus des facteurs de risque cardiovasculaire classiques, des spécificités et des facteurs aggravants liés à la maladie a été proposée par certains auteurs. En pratique, la fréquence sous estimée de l'IDM au cours de la drépanocytose, les difficultés diagnostiques relatives aux défauts de sensibilité et de spécificité des examens usuels électriques et biologiques et surtout la gravité extrême de cette complication imposent de manière systématique devant la survenue de toute douleur thoracique d'évoquer un SCA, d'hospitaliser et de *monitorer* étroitement les patients et à notre avis d'indiquer plus largement les explorations coronarographiques dans le but de diagnostiquer et traiter à temps un éventuel IDM par définition atypique [49, 52].

L'anémie aiguë

La grande majorité des complications aiguës de la drépanocytose ne s'accompagnent que d'une perturbation discrète du taux d'hémoglobine. La survenue d'une anémie aiguë doit faire évoquer d'abord des causes classiques comme les hémorragies, les prises médicamenteuses et l'accès palustre. Certaines complications spécifiques particulièrement fréquentes lors d'une drépanocytose doivent également être recherchées comme la nécrose médullaire aiguë et l'infection par le parvovirus B19. Sur un terrain d'hémolyse constitutionnelle, un déficit associé en G6PD doit être de principe écarté ainsi qu'une carence en folates par déperdition hémolytique chronique. La recherche d'une splénomégalie devenue douloureuse est également nécessaire dans le sens d'une séquestration splénique aiguë [1].

Aspects thérapeutiques

Toute complication drépanocytaire doit *a priori* faire l'objet d'une prise en charge hospitalière en raison du risque imprévisible d'aggravation ou d'association avec d'autres affections potentiellement masquées au départ. En pratique, toute crise douloureuse osseuse anormale par sa durée, son intensité, sa résistance aux traitements usuels initiaux, la fragilité de son terrain de survenue

ou encore l'impossibilité d'assurer un traitement antalgique et une hydratation corrects en ambulatoire doit faire l'objet d'une hospitalisation. Par ailleurs, toutes les complications extra-osseuses sont des indications systématiques à une hospitalisation avec comme chef de file l'hyperthermie mais aussi les syndromes douloureux et vaso-occlusifs thoraco-abdominaux et les anémies sévères [1, 3]. L'efficacité de la prise en charge curative des complications aiguës de la drépanocytose est conditionnée par la qualité de la prise en charge initiale des détresses vitales et par une bonne évaluation diagnostique des patients. Dans ce qui suit, nous traitons les grands piliers de la prise en charge thérapeutique à savoir la réhydratation, l'antalgie, la prise en charge transfusionnelle et les autres mesures systématiques curatives et préventives. La *figure 1* résume la conduite à tenir devant une drépanocytose fébrile.

L'hydratation

En limitant la déshydratation et la falciformation globulaire, la réhydratation constitue une des pierres angulaires du traitement des crises drépanocytaires. Toutefois, elle peut être source d'aggravation ou de déclenchement de complications si certaines de ses modalités ne sont pas respectées et surtout adaptées au contexte. Une réhydratation excessive peut en effet être responsable de surcharge volémique, d'œdème pulmonaire voire d'authentique syndrome thoracique aigu [1, 3]. Ce risque est particulièrement accru chez les patients porteurs de cardiopathie [2]. En pratique, il est recommandé d'administrer en moyenne 2 litres de sérum physiologique ou glucosé par jour [2, 3]. La réhydratation est à considérer aussi à titre préventif afin de réduire le risque de déshydratation dans certaines situations comme la chirurgie, l'accouchement et l'anesthésie générale. Les patientes qui allaitent doivent également voir leur hydratation de base journalière majorée à environ 3 à 4 litres par jour [1, 3]. Enfin, une grande prudence est nécessaire par rapport à la prise des diurétiques dont l'indication doit être strictement évaluée chez le patient drépanocytaire en raison du risque d'hyperviscosité sanguine et de majoration de la déshydratation [1, 3].

La prise en charge transfusionnelle

Il s'agit soit d'une transfusion simple, soit d'un échange transfusionnel par saignée/transfusion ou érythraphère automatisée. Les objectifs respectifs sont la correction d'une anémie menaçante et la dilution des hématies drépanocytaires tout en maintenant un taux d'hématocrite au-dessous de 36 % mettant le patient à l'abri d'une hyperviscosité sévère. La prise en charge transfusionnelle ne doit être ni systématique ni excessive. Chez le patient drépanocytaire, les culots globulaires doivent être phénotypés et compatibilisés. Une allo-immunisation doit conduire à limiter la transfusion à des indications strictes en étendant

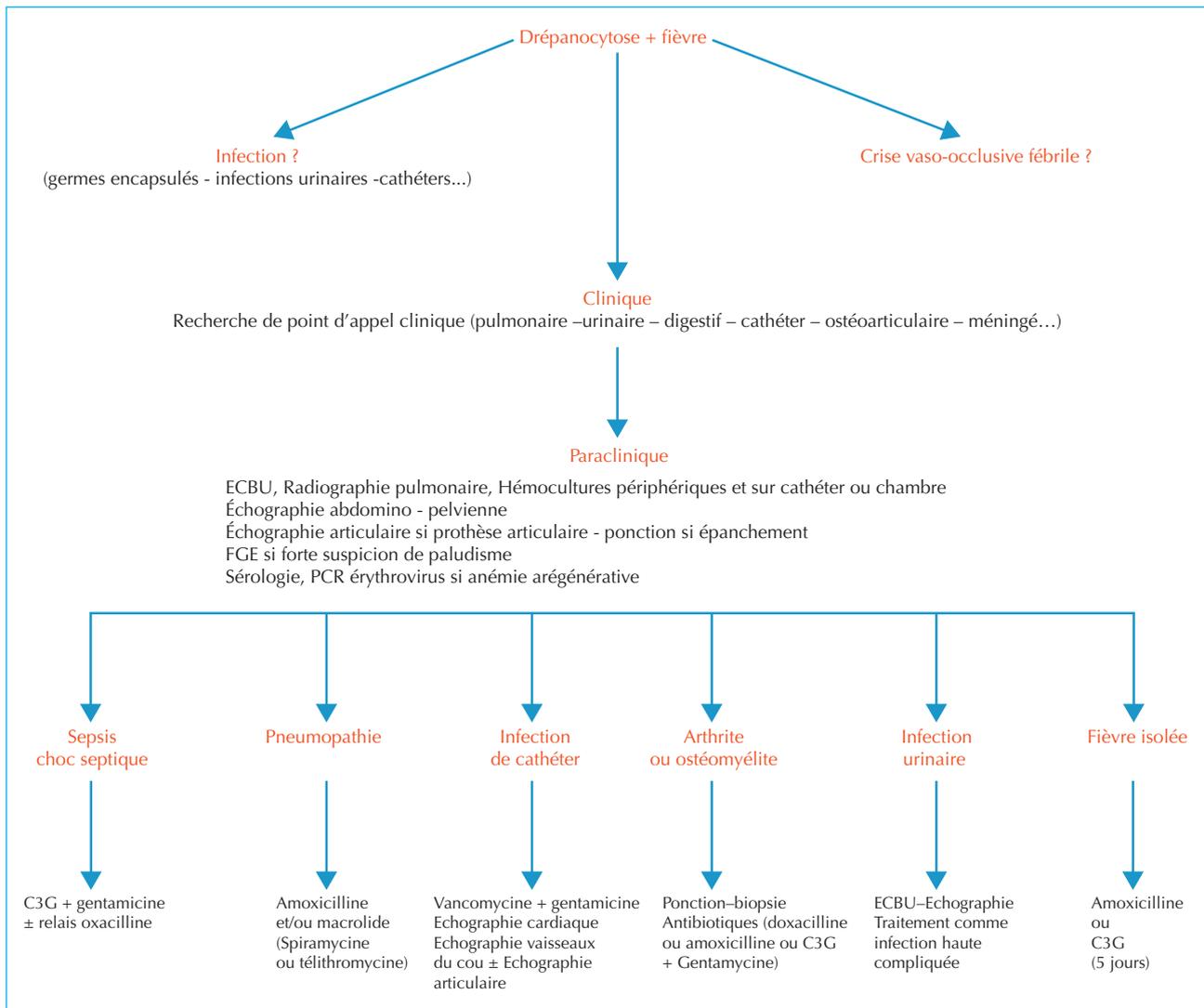


Figure 1. Conduite à tenir devant une drépanocytose fébrile.

le phénotypage et la compatibilisation aux autres antigènes érythrocytaires [1, 3, 53, 54]. Dans le *tableau 1*, nous résumons les indications et les principales modalités de la transfusion simple et des échanges transfusionnels dans la drépanocytose.

L'antalgie

Historiquement, des approches thérapeutiques basées sur l'usage de la chaleur ou du froid, la relaxation, les moyens de distraction, l'exercice physique, l'acupuncture et la stimulation nerveuse électrique ont été adoptées avec des résultats anecdotiques mais sans aucune étude concrète ayant démontré leur apport. La phytothérapie à base de niprisan et le sulfate de magnésium ont été essayés par des études cliniques qui ont montré leur efficacité dans la réduction du nombre, de la sévérité et de

la durée des crises douloureuses sans pour autant provoquer d'effets collatéraux majeurs [55, 56]. En pratique, le traitement actuel de la crise douloureuse drépanocytaire est basé sur 3 grands volets à savoir le traitement pharmacologique par les non-opiacés, les opiacés et les traitements adjuvants, la recherche et la prise en charge du facteur déclenchant et enfin l'accompagnement psychologique tout aussi important en raison de l'anxiété extrême que la douleur peut engendrer et qui peut se différencier en une entité pathologique psychiatrique à part entière. L'automédication à base d'antioxydants, de vitamines, de produits à base de plantes et de glucosamine doit être systématiquement recherchée pour prévenir une éventuelle interaction avec le traitement pharmacologique prescrit. Il n'existe pas de règle stricte dans le traitement antalgique puisque le choix de la molécule, de la dose et de la voie d'administration doit être discuté au cas par

Tableau 1. Principes, indications et modalités transfusionnelles dans la drépanocytose.

| | Principe et objectifs | Indications | Modalités |
|----------------------------|---|--|---|
| Transfusion simple | Corriger une anémie sévère | -Hémoglobine < 6 g/dl -Anémie mal tolérée, -Hémorragie active et/ou sévère -Anémie sur terrain fragile -Erythroblastopénie (parvoB19) | -Modalités habituelles -Ne pas dépasser 10 g/dl d'Hb |
| Saignée/Transfusion | Éviter l'hyperviscosité + Éviter la surcharge en fer ± Éviter les variations volémiques ± | -AVC ischémique -STA sévère ou évolutif -Crise vaso-occlusive prolongée -Priapisme aigu > 3 heures avec échec de l'étiléfrine -Cholestase aiguë -HTAP -Défaillance multiviscérale -Infection sévère -Chirurgie ou geste invasif -Anesthésie générale, geste invasif | -Technique manuelle -Voie veineuse périphérique -Contrôle hémogramme -Contrôle électrophorèse de l'hémoglobine (% HbA-HbS) |
| Erythrahérèse | Éviter l'hyperviscosité + Éviter la surcharge en fer + Éviter les variations volémiques + | -AVC ischémique -STA sévère ou évolutif -Crise vaso-occlusive prolongée -Priapisme aigu > 3 heures avec échec de l'étiléfrine -Cholestase aiguë -HTAP -Défaillance multiviscérale -Infection sévère -Chirurgie ou geste invasif -Anesthésie générale, geste invasif | -Technique automatisée -2 voies d'abord de bon calibre -Voie centrale ou fistule artério-veineuse si crise vaso-occlusive -Anticoagulation au citrate -Contrôle hémogramme -Contrôle électrophorèse de l'hémoglobine (% HbA-HbS) |

STA : Syndrome thoracique aigu ; AVC : Accident vasculaire cérébral ; HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire

cas en fonction du tableau clinique et des spécificités de chaque patient [3, 24]. Il convient toutefois, afin de corriger certaines idées reçues, de rappeler certaines notions générales importantes à prendre en considération par le clinicien :

- Par rapport aux opiacés, les non-opiacés ont un effet plafond qui ne peut être dépassé.
- La toxicité systémique des non-opiacés, notamment les AINS utilisés à long terme, est considérable.
- L'utilisation des opiacés demeure associée à une grande réticence voire de phobie aussi bien de la part des cliniciens que des patients.
- Les opiacés offrent un large éventail de voies et de rythmes d'administration pouvant être personnalisés au cas par cas.
- L'association des anticonvulsants peut avoir un effet potentialisant surtout quand il existe une composante neuropathique de la douleur.
- La voie orale doit toujours être privilégiée dans les douleurs modérées et la voie intraveineuse et sous-cutanée dans les douleurs sévères, la voie intramusculaire étant à éviter au maximum.

- Les chambres implantables pour administration intraveineuse semblent être associées à une plus grande fréquence d'infection.

- Le *switch* d'un antalgique à un autre et notamment des morphiniques doit tenir compte des spécificités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de chaque molécule dans le but d'adapter les doses en fonction de l'objectif visé chez le patient [57-59].

L'utilité des corticostéroïdes a été suggérée sur des études cliniques ayant montré un impact sur la réduction des doses utilisées des morphiniques mais également un risque accru de syndrome thoracique aigu, de rebond de la douleur et de réhospitalisation [60]. La *figure 2* résume l'approche pratique pour la gestion de la douleur drépanocytaire.

Autres mesures systématiques curatives et préventives

La survenue d'une crise aiguë drépanocytaire quelle que soit sa nature impose la recherche du facteur déclenchant dont la neutralisation est une condition *sine qua*

Tableau 2. Approches pratiques devant les principales complications drépanocytaires aiguës.

Évaluation clinique

État neurologique–respiratoire–hémodynamique–Température
Sites douloureux–EVA–antalgiques antérieurs

Évaluation paraclinique

NFS–réticulocytes, hémostase, dosage de l'Hb S, ionogramme, créatinine, CRP, bilan hépatique, LDH, bilirubine
Bilan infectieux (hémocultures, ECBU, antigénuries pneumocoques et légionelle si syndrome thoracique aigu [STA] grave)
Gazométrie artérielle–radiographie pulmonaire–ECG si douleur thoracique
Imagerie cérébrale si tableau d'AVC

| Syndrome thoracique aigu | Accident vasculaire cérébral | Priapisme | Infarctus du myocarde |
|--|--|---|--|
| <p>Signes de gravité : FR > 30/mn ou < 10/min Détresse respiratoire Troubles de conscience Cœur pulmonaire aigu Anomalies auscultatoires ou radiologiques massives PO2 < 60 mmHg</p> | <p>Prise en charge transfusionnelle (Tableau) Aspirine</p> | <p>< 1 heure : Étiléfrine : 20 à 40 mg/j <i>per os</i> Exercices musculaires des membres inférieurs</p> | <p>Hydratation Oxygénothérapie Aspirine, héparine ?</p> |
| <p>PCO2 > 45 mmHg</p> | <p>TDM ou TDM ou angio IRM cérébrale</p> | <p>1–3 heures : Étiléfrine : 10 mg/20 min en intracaverneux –Drainage sans lavage des corps caverneux Injection d'étiléfrine</p> | <p>β-bloquants ?</p> |
| <p>Traitement : Oxygénothérapie Soins intensifs si gravité Hydratation ≤ 2 litres/jour Antalgie Traitement de l'anxiété (hydroxyzine) Kinésithérapie respiratoire</p> | <p>Discussion chirurgicale si complication hémorragique</p> | <p>–Drainage sans lavage des corps caverneux Injection d'étiléfrine</p> | <p>Monoxyde d'azote ? Magnésium ? Échanges transfusionnels ?</p> |
| <p>Antibiotique si pneumopathie (Amoxicilline – Macrolides) Prise en charge transfusionnelle selon le taux d'hémoglobine</p> | | <p>Echec : Echange transfusionnel Chirurgie</p> | |
| | | <p>Autres traitements : Echange transfusionnel Antalgie</p> | |
| | | <p>Hydratation</p> | |
| | | <p>Oxygénothérapie Discussion anti-androgène Psychothérapie</p> | |

tous les 5 ans et de la vaccination anti-grippale qui doit être annuelle [1].

L'anticoagulation préventive est nécessaire également surtout dans le contexte des crises algiques sévères avec allègement prolongé et dans la semaine suivant le *post-partum*.

Enfin, l'indication de l'hydroxyurée, seul traitement médical validé dans le traitement de la drépanocytose, doit être constamment examinée. Les études faites à ce jour font état d'un effet bénéfique chez les patients drépanocytaires avec une augmentation de l'hémoglobine fœtale pouvant arriver jusqu'à 20 %, une réduction des hospitalisations jusqu'à 32 % et dans une étude randomisée contre

placebo une augmentation du taux moyen d'hémoglobine de l'ordre de 0,6 g/dL et une réduction de la fréquence des crises douloureuses de 44 % [61].

Dans le cas particulier de la femme enceinte, la surveillance doit être particulièrement étroite, l'accouchement accompagné par des mesures systématiques de réchauffement, d'hydratation, d'analgésie et d'oxygénation avec discussion de césarienne en cas de décollement rétinien ou risque d'AVC hémorragique. Un antécédent d'hémolyse transfusionnelle tardive doit être signalé systématiquement aux pédiatres [3]. Les schémas thérapeutiques pratiques des principales complications aiguës de la drépanocytose sont résumés dans le *tableau 2*.

Références

1. Habibi A, Bachir D, Godeau B. Complications aiguës de la drépanocytose. *Rev Prat* 2004 ; 54 : 1548-56.
2. Maître B, Mekontso-Dessap A, Habibi A, et al. Complications pulmonaires des syndromes drépanocytaires majeurs chez l'adulte. *Rev Mal Respir* 2011 ; 28 : 129-37.
3. Lionnet F, Arlet JB, Bartolucci P, Habibi A, Ribeil JA, Stankovic K. Recommandations pratiques de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte. *Rev Med interne* 2009 ; 30S : S162-S223.
4. 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.
5. Redding-Lallinger R, Knoll C. Sickle cell disease-pathophysiology and treatment. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2006 ; 36 : 346-76.
6. Bernaudin F, Verlhac S. Accidents vasculaires cérébraux des drépanocytaires : apport du Doppler transcrânien et de l'imagerie en résonance magnétique. *Hématologie* 2008 ; 14 : 25-35.
7. Dupuy E, Tobelem G. Urgences vasculaires au cours de la drépanocytose chez le patient adulte. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2004 ; 16 : 209-13.
8. Gladwin MT, Shelhamer JH, Ognibene FP, et al. Nitric oxide donor properties of hydroxyurea in patients with sickle cell disease. *Br J Haematol* 2002 ; 116 : 436-44.
9. Switzer JA, Hess DC, Nichols FT, Adams RJ. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle cell disease : present and future. *Lancet Neurol* 2006 ; 5 : 501-12.
10. Pavlakis SG, Prohovnik I, Piomelli S, DeVivo DC. Neurologic complications of Sickle Cell Disease. *Adv Pediatr* 1989 ; 36 : 247-76.
11. Chekoury A, Laporte M, Dupuy E. Les accidents vasculaires cérébraux dans la drépanocytose. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2008 ; 20 : 77-81.
12. Bernard AW, Yasin Z, Venkat A. Acute Chest Syndrome of Sickle Cell Disease. *Hospital Physician* 2007 ; 44 : 15-23.
13. Solovey AA, Solovey AN, Harkness J, Hebbel RP. Modulation of endothelial cell activation in sickle cell disease : a pilot study. *Blood* 2001 ; 97 : 1937-41.
14. Solovey A, Lin Y, Browne P, Choong S, Wayner E, Hebbel RP. Circulating activated endothelial cells in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 1584-90.
15. Madani G, Papadopoulou AM, Holloway B, Robins A, Davis J, Murray D. The radiological manifestations of sickle cell disease. *Clin Radiol* 2007 ; 62 : 528-38.
16. Steinberg MH. Pathophysiologically based drug treatment of sickle cell disease. *Trends Pharmacol Sci* 2006 ; 27 : 204-10.
17. Gladwin MT, Kato GJ. Cardiopulmonary complications of sickle cell disease : role of nitric oxide and haemolytic anaemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005 : 51-7.
18. Frenette PS, Atweh GF. Sickle cell disease : old discoveries, new concepts and future promise. *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 850-8.
19. Chun S, Vsami S, Bertles J. Abnormal rheology of oxygenated blood in sickle cell anemia. *J Clin Invest* 1970 ; 49 : 623-34.
20. Solovey A, Kollander R, Shet A, et al. Endothelial cell expression of tissue factor in sickle mice is augmented by hypoxia/reoxygenation and inhibited by lovastatin. *Blood* 2004 ; 104 : 840-6.
21. Kenneth I. Ataga, Nigel S. KeyHypercoagulability in Sickle Cell Disease : New Approaches to an Old Problem. *Hematology* 2007 ; 91-96.
22. Brittain HA, Eckman JR, Swerlick RA, et al. Thrombospondin from activated platelets promotes sickle erythrocyte adherence to human microvascular endothelium under physiologic flow : a potential role for platelet activation in sickle cell vaso-occlusion. [abstract] *Blood*. 1993 ; 81 : 2137-43.
23. Houston PE, Rana S, Sekhsaria S, Perlin E, Kim KS, Castro OL. Homocysteine in sickle cell disease : relationship to stroke. *Am J Med* 1997 ; 103 : 192-6.
24. Ballas SK. Current Issues in Sickle Cell Pain and Its Management. *Hematology* 2007 ; 97-105.
25. Platt OS. Sickle cell anemia as an inflammatory disease. *J Clin Invest* 2000 ; 106 : 337-8.
26. Benjamin LJ. Nature and treatment of the acute painful episode in sickle cell disease. In : Steinberg MH et al, eds. Disorders of Hemoglobin : Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management. Cambridge ; 2001 : 671-710.
27. Ballas SK. Sickle cell pain. In : Progress in pain research and management. Vol. 11. Seattle : IASP Press ; 1998.
28. Habibi A, Brun-Buisson C, Bachir D, Schaeffer A, Galactéros F, Godeau B. Drépanocytose vue à l'âge adulte et réanimation. *Reanimation* 2002 ; 11 : 317-25.
29. Ballas SK, Lusardi M. Hospital readmission for adult acute sickle cell painful episodes : frequency, etiology, and prognostic significance. *Am J Hematol* 2005 ; 79 : 17-25.
30. Lechapt E, Habibi A, Bachir D, Galacteros F, Schaeffer A, Desvieux 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.
31. Quéré G, Tempescul A, Couturaud F, Paleiron N, Leroyer C, De Saint-Martin L. Le syndrome thoracique aigu de l'adulte drépanocyttaire. *Rev Pneumol Clin* 2011 ; 67 : 335-41.
32. Maitre B, Habibi A, Roudot-Thoraval F, et al. Acute chest syndrome in adults with sickle cell disease. *Chest* 2000 ; 117 : 1386-92.
33. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, 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.
34. Sprinkle RH, Cole T, Smith S, Buchanan GR. Acute chest syndrome in children with sickle cell disease. A retrospective analysis of 100 hospitalized cases. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986 ; 8 : 105-10.
35. Morris C, Vichinsky E, Styles L. Clinician assessment for acute chest syndrome in febrile patients with sickle cell disease : is it accurate enough ? *Ann Emerg Med* 1999 ; 34 : 64-9.
36. Martin L, Buonomo C. Acute chest syndrome of sickle cell disease : radiographic and clinical analysis of 70 cases. *Pediatr Radiol* 1997 ; 27 : 637-41.

37. Lisbona R, Derbekyan V, Novales-Diaz JA. Scintigraphic evidence of pulmonary vascular occlusion in sickle cell disease. *J Nucl Med* 1997;38:1151-3.
38. Kaur N, Motwani B, Sivasubramaniam D, et al. Potential role of the ventilation and perfusion (V/Q) lung scan in the diagnosis of acute chest syndrome in adults with sickle cell disease. *Am J Hematol* 2004;77:407-9.
39. Bhalla M, Abboud MR, McCloud TC, et al. Acute chest syndrome in sickle cell disease: CT evidence of microvascular occlusion. *Radiology* 1993;187:45-9.
40. 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.
41. Prengler M, Pavlakis SG, Prohovnik I, Adams RJ. Sickle cell disease: the neurological complications. *Ann Neurol* 2002;51:543-52.
42. Driscoll MC, Hurler A, Styles L, et al. Stroke risk in siblings with sickle cell anemia. *Blood* 2003;101:2401-4.
43. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998;91:288-94.
44. Bernaudin F, Verlhac S, Freard F, et al. Multicenter prospective study of children with sickle cell disease: radiographic and psychometric correlation. *J Child Neurol* 2000;15:333-43.
45. Adams RJ, Nichols FT, Figueroa R, McKie V, Lott T. Transcranial Doppler correlation with cerebral angiography in sickle cell disease. *Stroke* 1992;23:1073-7.
46. Adams RJ, Brambilla DJ, Granger S, et al. Stroke and conversion to high risk in children screened with transcranial Doppler ultrasound during the STOP study. *Blood* 2004;103:3689-94.
47. Adeyoku AB, Olujuhungho AB, Morris J, et al. Priapism in sickle cell disease: incidence, risk factors and complications-an international multicentre study. *BJU Int* 2002;90:898-902.
48. Bachir D, Virag R, Lee K, et al. Prévention et traitement des troubles érectiles de la drépanocytose. *Rev Med Interne* 1997;18:46s-51s.
49. Martin CR, Johnson CS, Cobb C, et al. Myocardial infarction in sickle cell disease. *J Natl Med Assoc* 1996;88:428-32.
50. Barrett O Jr, Saunders DE Jr, McFarland DE, et al. Myocardial infarction in sickle cell anemia. *Am J Hematol* 1984;16:139-47.
51. Norris S, Johnson CS, Haywood LJ. Sickle cell anemia: does myocardial ischemia occur during crisis? *J N Natl Med Assoc* 1991;83:209-13.
52. Saad STO, Arrtida VR, Junqueira OOMD, et al. Acute myocardial infarction in sickle cell anemia associated with severe hypoxia. *Postgrad Med J* 1990;66:1068-70.
53. De Montalembert M. Échanges érythrocytaires chez les patients drépanocytaires. *Hématologie* 2007;13:243-9.
54. Bachir D, Bonnet-Gajdos M, Galacteros F. La transfusion dans la drépanocytose. *Presse Med* 1990;27;19:1627-3.
55. Cordeiro NJ, Oniyangi O. Phytomedicines (medicines derived from plants) for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD004448.
56. Brousseau DC, Scott JP, Hillery CA, Panepinto JA. The effect of magnesium on length of stay for pediatric sickle cell pain crisis. *Acad Emerg Med* 2004;11:968-72.
57. Ballas SK. Sickle Cell Pain. Progress in Pain Research and Management. Vol. 11. Seattle, WA: IASP Press; 1998.
58. McMahon SB, Koltzenburg M, eds. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Churchill Livingstone; 2006.
59. Klepstad P, Dale O, Skorpen F, Borchgrevink PC, Kaasa S. Genetic variability and clinical efficacy of morphine. *Acta Anaesthesiologica Scand* 2005;49:902-8.
60. L. Vandy Black1, Wally R. Smith. Evidence-Based Mini-Review: Are Systemic Corticosteroids an Effective Treatment for Acute Pain in Sickle Cell Disease? *Hematology* 2010:416-7.
61. Lanzkron S, Strouse JJ, Wilson Ret al. Systematic Review: Hydroxyurea for the Treatment of Adults with Sickle Cell Disease *Ann Intern Med* 2008;148:939-55.