

Anesthésiologie

CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES

TEL QUE PRÉSENTÉ
DANS LE DÉPARTEMENT
D'ANESTHÉSIOLOGIE,
FACULTÉ DE MÉDECINE,
UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

Prise en charge de la douleur associée à l'anémie falciforme

PAR MARGARET HAIG, M.D.

L'espérance de vie d'une personne atteinte d'anémie falciforme a considérablement augmenté au cours des 30 dernières années, d'une durée moyenne de 14 ans en 1973 à environ 50 ans selon les estimations actuelles. Par conséquent, les cliniciens feront face à de nouveaux défis pour la prise en charge des rares séquelles de cette maladie à mesure que la cohorte actuelle de patients atteints de la maladie atteint l'âge adulte. Dans ce numéro d'*Anesthésiologie – Conférences scientifiques*, nous résumons la pathophysiologie de la douleur liée à l'anémie falciforme et les stratégies actuelles de prévention et de prise en charge des crises douloureuses aiguës. Nous examinons certains facteurs qui entravent une prise en charge optimale de la douleur. Cependant, la prise en charge complète de l'anémie falciforme dépasse la portée du présent article et le lecteur est invité à consulter des articles de synthèse récents^{1,2}.

FACTEURS GÉNÉTIQUES

L'anémie falciforme est une affection héréditaire de la chaîne bêta de l'hémoglobine. L'hémoglobine adulte (HbA) normale comprend deux chaînes alpha et deux chaînes bêta. Dans l'anémie falciforme, l'acide glutamique se substitue à la valine en position 6 de la chaîne bêta globine. Cette globine mutée associée à une chaîne alpha produit l'hémoglobine falciforme (HbS). Les quatre génotypes les plus courants de l'anémie falciforme en Amérique du Nord sont HbS-HbS, HbS-HbC, HbS- β^+ thal et HbS- β^0 thal. En général, HbS-HbS (deux gènes pour HbS) et HbS- β^0 thal (un gène pour HbS et un gène pour β^0 thalassémie) sont les phénotypes les plus graves suivis de HbS-HbC (un gène pour HbS et un gène pour HbC) et de HbS- β^+ thal (un gène pour HbS et un gène pour β^+ thalassémie). Cependant, il existe un chevauchement considérable des degrés de gravité de la maladie et les sujets ayant le même génotype, même s'ils sont des membres de la même famille, peuvent avoir une évolution clinique notablement différente. Les sujets qui héritent d'un gène pour la chaîne β normale et d'un gène pour la chaîne β falciforme ont un trait falciforme et en général, ils ont peu de problèmes de santé, excepté un risque accru d'épuisement par la chaleur, d'infarctus splénique après l'effort et de tumeurs rénales³. Les sujets chez qui l'on a identifié un trait falciforme devraient recevoir des conseils génétiques.

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'anémie falciforme a été classiquement associée aux personnes originaires d'Afrique occidentale, où le trait falciforme se retrouve chez 10 à 30% des individus⁴. Cependant, le gène de l'hémoglobine S n'est pas présent uniquement dans la population d'Afrique. La mutation génétique qui cause l'anémie falciforme provient de régions où la malaria est ou était endémique, i.e. l'Afrique, les pays méditerranéens, l'Arabie saoudite et l'Inde. Elle est également présente dans les pays qui avaient des colonies en Afrique ou en Inde ou avaient participé au commerce des esclaves. Dans la population de race noire d'Amérique du Nord, on estime que 8 % ont un trait falciforme et 0,3 à 1,3 % sont atteints de la maladie. Avec les migrations et les mariages mixtes, l'identification de groupes ethniques aux fins de dépistage devient problématique. Depuis 1990, l'état de Californie a adopté un programme de dépistage néonatal universel. En novembre 2005, le gouvernement de l'Ontario a annoncé le dépistage universel des hémoglobinopathies. Le dépistage néonatal a une importance vitale, étant donné qu'en l'absence d'un dépistage, d'une vaccination et d'une antibiothérapie prophylactique précoces, la mortalité des sujets avec anémie falciforme peut être aussi élevée que 20 % dès l'âge de 3 ans.

PATHOPHYSIOLOGIE DE L'ANÉMIE FALCIFORME

La substitution du glutamate chargé négativement par la valine, qui n'a pas de polarité, rend l'HbS oxygénée instable et sujette à une dénaturation et à une décomposition accélérées.

Comité de l'éducation
médicale continue
Département d'anesthésiologie
Université de Montréal

Pierre Drolet, M.D.
Co-éditeur et Directeur du
département d'anesthésiologie
Université de Montréal

Jean-François Hardy, M.D.
Co-éditeur, CHUM

François Donati, M.D.
Président et co-éditeur
Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Gilles Girouard, M.D.
Hôpital Ste-Justine

Robert Blain, M.D.
Institut de Cardiologie de Montréal

Anna Fabrizi, M.D.
CHUM

Robert Thivierge, M.D.
Formation Continue
Université de Montréal

Université de Montréal
Département d'anesthésiologie
Faculté de médecine

Université 
de Montréal
Faculté de médecine
Département d'anesthésiologie

Le contenu rédactionnel d'*Anesthésiologie – Conférences scientifiques* est déterminé exclusivement par le Département d'anesthésiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.

Ce numéro et le questionnaire d'EMC
sont disponibles sur le site Internet
www.anesthesiologieconferences.ca

Lorsqu'elle est désoxygénée, l'HbS est beaucoup moins soluble que l'hémoglobine adulte normale et forme des liaisons hydrophobes avec les molécules d'HbS adjacentes. Cette agrégation peut déclencher une réaction de polymérisation entraînant la formation de longs entrelacements d'HbS. Ces entrelacements déforment les érythrocytes en lui donnant l'aspect classique d'une faucille. Ce sont deux caractéristiques importantes de l'hémoglobine falciforme : l'instabilité et l'insolubilité³.

L'instabilité de l'HbS expose la membrane des globules rouges à un stress oxydatif accru. Le fer libre et les molécules contenant du fer détruisent les voies de transport du fer de la membrane cellulaire, entraînant la perte de potassium et la déshydratation cellulaire. Cette destruction de la membrane des globules rouges augmente également l'adhésion des globules rouges à l'endothélium vasculaire. Ce phénomène à son tour cause un cisaillement et un stress oxydatif accrus sur l'endothélium. Les molécules d'adhésion présentes sur les globules rouges et les cellules endothéliales sont à l'origine de l'adhésion à l'endothélium. Les modifications de la membrane entraînent la fragilité accrue des globules rouges et raccourcissent leur durée de vie (12 à 17 jours vs 120 jours). Afin de remplacer ces globules rouges, un plus grand nombre de réticulocytes (globules rouges immatures) entrent dans la circulation et ces réticulocytes possèdent davantage de protéines adhésives à leur surface que les globules rouges plus anciens.

La douleur de l'anémie falciforme ou crise vaso-occlusive (CVO), qui est la manifestation clinique la plus fréquente de la maladie, peut se manifester de 0 à 10 fois par patient par année⁵. Le modèle classique de vaso-occlusion est la falciformation des globules rouges sous l'influence de l'hypoxie locale. Ces cellules rigides s'accumulent ensuite et bloquent les petits vaisseaux sanguins. À leur tour, les globules rouges en amont deviennent hypoxiques et falciformes. C'est ainsi que la situation s'aggrave. Cependant, la pathophysiologie est considérablement plus complexe qu'un simple blocage mécanique des vaisseaux sanguins.

Il existe des données probantes indiquant une réponse inflammatoire accrue dans l'anémie falciforme et les sujets atteints de cette maladie dont le degré d'inflammation est plus élevé initialement sont plus gravement affectés. Une numération initiale élevée des leucocytes est prédictive d'une maladie plus grave chez les nourrissons⁶. Elle est corrélée avec le développement d'infarctus cérébraux silencieux chez les enfants et indique un risque plus élevé de syndrome thoracique aigu (STA). Un autre signe d'inflammation qui est une composante clé de l'anémie falciforme est le taux élevé de cytokines et de facteur d'activation des plaquettes chez les patients atteints d'anémie falciforme.

Les recherches en laboratoire sur les souris transgéniques atteints d'anémie falciforme suggèrent que la CVO a des caractéristiques des lésions causées par le phénomène d'ischémie-reperfusion. Après une agression hypoxique, les souris avec l'anémie falciforme ont un nombre accru de leucocytes qui adhèrent à l'endothélium vasculaire et l'on note une extravasation des leucocytes et la production d'oxydants par les cellules endothéliales vasculaires⁷. On a également démontré des signes de dysrégulation du tonus

TABLEAU 1 : Mécanismes intervenant dans la pathophysiologie de la crise vaso-occlusive (CVO)

Mécanisme	Observations ou caractéristiques associées
Falciformation des globules rouges dans des conditions d'hypoxie	Rigidité des globules rouges Blocage mécanique des vaisseaux sanguins
Réponse inflammatoire accrue	Niveau élevé de cytokines Niveau élevé de facteur d'activation des plaquettes
Lésion d'ischémie/reperfusion	Niveau élevé de leucocytes Extravasation des leucocytes
Dysrégulation du tonus vasculaire	Consommation de monoxyde d'azote (NO) Concentrations réduites d'arginine et de métabolites de NO

vasculaire dans l'anémie falciforme. Le monoxyde d'azote (NO) est un régulateur important du tonus vasculaire, de l'adhésion endothéliale et de l'agrégation plaquettaire. On a retrouvé de faibles concentrations d'arginine (un précurseur du NO) et de métabolites du NO chez des patients atteints d'anémie falciforme lors d'une CVO. Ces concentrations étaient inversement proportionnelles à l'intensité estimée de la douleur⁸. Le NO est consommé par la forte concentration d'hémoglobine ferreuse extra-cellulaire chez les patients atteints d'anémie falciforme. La vasoconstriction non régulée contribue à la vaso-occlusion⁸, augmentant l'hypoxie tissulaire et l'atteinte des organes cibles¹. Il apparaît également que dans l'anémie falciforme, le système de coagulation est activé.

CRISE VASO-OCCLUSIVE : TABLEAU CLINIQUE

Durant la petite enfance, la première crise douloureuse peut prendre la forme d'une dactylite ou du syndrome d'enflure douloureuse des mains et des pieds. Ce dernier se manifeste par l'apparition subite d'une enflure symétrique douloureuse des mains et des pieds, associée à de la fièvre, de l'anémie, une leucocytose et des signes radiographiques typiques¹⁰. La moitié de tous les patients présentant les phénotypes HbS-HbS et HbS-HbC souffriront d'une crise douloureuse avant l'âge de 5 ans et de 7 ans, respectivement. Chez les enfants atteints du syndrome d'enflure douloureuse des mains et des pieds, 25 % présenteront un autre épisode dans les 6 mois¹¹. Le pronostic est d'autant plus grave que la maladie apparaît de façon précoce. La dactylite avant l'âge de 6 mois permet d'identifier les enfants qui souffriront de complications graves de l'anémie falciforme (STA, accident vasculaire cérébral [AVC] et décès)¹².

Dans des études de cohortes jamaïcaines, les crises douloureuses touchaient le plus fréquemment les patients de 15 à 29 ans, les deux sexes étant affectés de façon égale. La douleur était localisée au niveau de la colonne lombaire chez 49 % des patients, de l'abdomen chez 32 %, du fémur chez 30 % et des genoux chez 21 %. Les crises abdominales étaient associées à une distension

abdominale chez un tiers des patients et à une douleur référée aux côtes dans 26 % des crises. Les patients étaient souvent atteints de fièvre, même en l'absence d'une infection identifiable¹³.

Selon les patients, les facteurs provoquant une crise étaient souvent le refroidissement de la peau, le stress émotionnel, l'effort physique et la grossesse¹³. Une étude de cohorte menée auprès de 95 enfants a démontré que la désaturation nocturne, mesurée par l'oxymétrie pulsée, était associée positivement à des CVO fréquentes et douloureuses¹⁴.

Lors d'une crise, la douleur peut changer de localisation d'un jour à l'autre. Le patient peut éprouver une sensibilité au toucher et présenter une enflure et un érythème, ou l'examen physique peut révéler peu ou pas de signes objectifs. L'anamnèse et l'examen physique doivent être orientés vers l'élimination d'autres syndromes douloureux. Les patients atteints d'anémie falciforme sont vulnérables à divers états douloureux incluant le STA, l'ostéomyélite, la nécrose avasculaire de la tête du fémur et de l'humérus, l'affaissement vertébral, l'infarctus splénique, la séquestration splénique, la cholécystite, la cholélithiase, l'hépatopathie d'origine falciforme, le priapisme et la réaction transfusionnelle hémolytique retardée^{1,15}.

PRÉVENTION DES ÉPISODES VASO-OCCLUSIFS

Hydroxyurée

Les patients atteints d'anémie falciforme qui présentent une persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale (HbF) sont « protégés » contre les épisodes de douleur d'origine falciforme. Un taux accru d'HbF empêche la polymérisation de l'HbS en réduisant le contact entre les molécules d'HbS adjacentes. L'hydroxyurée, qui peut entraîner la production d'HbF, a été mise à l'essai comme agent thérapeutique dans l'anémie falciforme et les résultats ont été spectaculaires. Cependant, la réduction des épisodes de douleur avec l'hydroxyurée a lieu avant une augmentation détectable d'HbF, suggérant la présence d'autres mécanismes d'action. Trois hypothèses expliquant cet avantage précoce ont été proposées :

- L'hydroxyurée améliore la rhéologie des globules rouges en augmentant la concentration de potassium intracellulaire et en réduisant la déshydratation cellulaire;
- L'hydroxyurée réduit la numération des neutrophiles; et
- L'hydroxyurée modifie le métabolisme du monoxyde d'azote. Son ingestion entraîne la formation de niveaux détectables de nitrosylhémoglobine en 30 minutes.

Transfusion

Dans l'étude STOP (Stroke Prevention Trial), les enfants dont les résultats du Doppler intracrâniens étaient anormaux ont été mis sous observation ou transfusés régulièrement. Les transfusions ont réduit le risque d'AVC, de STA et d'épisodes douloureux¹⁷. Malheureusement, les transfusions chroniques sont associées à d'autres complications, telles que l'allo-immunisation et la surcharge ferrique. Par conséquent, elles ne sont habituellement pas indiquées pour la prévention des CVO uniquement.

Chromoglycate disodique

Dans une étude croisée à simple insu menée auprès de 17 patients utilisant des comprimés d'hydroxyurée et un stabilisateur des mastocytes, le chromoglycate disodique, en vaporisation nasale, chacun des médicaments actifs a réduit le nombre de crises douloureuses, mais l'utilisation combinée des deux médicaments était encore plus efficace¹⁸.

RAISONS DE L'ÉCHEC DE LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR

On est pratiquement tous d'accord sur le fait que la douleur associée à une CVO aiguë est difficile à traiter et est souvent mal prise en charge¹⁵. La majorité des études publiées sont rétrospectives, non randomisées ou descriptives uniquement. Une revue Cochrane récente n'a identifié que 9 études randomisées et contrôlées. Même ces études étaient fréquemment de petite envergure et la répartition était mal dissimulée. Aucun traitement étudié jusqu'à présent n'est capable de soulager totalement la douleur aiguë chez tous les patients atteints d'anémie falciforme¹⁹.

La douleur associée à une CVO implique l'activation de voies inflammatoires multiples. Subjectivement, les patients qui souffrent de cette douleur la décrivent comme extrêmement désagréable. Certains patients choisissent des adjectifs tels que suraiguë, battante, profonde et nauséuse et décrivent une douleur d'intensité élevée²⁰. Souvent, les patients qui présentent une CVO ont attendu plusieurs jours et ont essayé des analgésiques plus faibles (p.ex. acétaminophène, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), codéine). Dans une étude menée par Jacob et coll. sur 263 admissions d'enfants âgés de 5 à 19 ans, la douleur était apparue, en moyenne, 4 à 5 jours avant leur admission à l'hôpital²¹.

Facteurs pharmacocinétiques

La recherche animale et clinique indique que la pharmacocinétique des opioïdes peut être modifiée chez les patients atteints d'anémie falciforme, certains sujets tolérant de fortes doses d'opioïdes sans obtenir un soulagement adéquat de la douleur. Dans une étude rétrospective de patients qui ont utilisé l'analgésie contrôlée par le patient (ACP) avec de la morphine pour maîtriser la douleur post-opératoire après une cholécystectomie laparoscopique, la consommation totale de morphine des patients atteints d'anémie falciforme était plus du double de celle des patients qui n'en étaient pas atteints. Les patients avec anémie falciforme avaient obtenu des scores de douleur plus élevés selon l'échelle visuelle analogue (ÉVA) 24 heures après la chirurgie. Ils avaient pris davantage d'analgésiques adjuvants et avaient utilisé une pompe d'ACP plus longtemps²².

Dampler et coll. ont mesuré la clairance de la morphine chez 18 patients avec anémie falciforme et ont constaté une gamme étendue de valeurs (de 6,2 à 59,1 mL/min/kg). La clairance a diminué avec l'âge et les patients ayant subi des effets indésirables des opioïdes étaient ceux dont la valeur de la clairance était la plus basse²³. Chez des souris transgéniques avec anémie falciforme, le métabolisme de la morphine est accru par les microsomes hépatiques²⁴.

Biais raciaux

Des études aux É.-U. ont démontré que l'origine noire ou hispanique est un facteur de risque de sous-traitement de la douleur, que la douleur soit causée par des fractures, une chirurgie ou le cancer. Par conséquent, un patient qui se présente à l'hôpital parce qu'il souffre de douleur due à une maladie qui est presque exclusivement limitée à l'un de ces groupes ethniques peut recevoir des soins inadéquats²⁵.

Crainte de l'accoutumance

L'attitude des médecins et des infirmières et infirmiers peut contribuer aux difficultés auxquelles font face les patients atteints d'anémie falciforme pour obtenir un soulagement adéquat de la douleur. Dans une étude, 53 % des urgentologues et 23 % des hématologues pensaient que plus de 20 % des patients avec anémie falciforme présentent une accoutumance aux opioïdes. En fait, l'incidence réelle de l'accoutumance aux opioïdes n'est que de 0,2 % à 2 %. Une autre étude a rapporté que jusqu'à 63 % des infirmières pensaient que les patients atteints d'anémie falciforme développaient souvent une accoutumance aux médicaments²⁶. En fait, la prévalence de l'abus de substances psychoactives est plus élevée chez les professionnels de la santé que chez les patients avec anémie falciforme²⁷.

Difficultés de communication

Étant donné leur expérience passée d'épisodes douloureux et de soulagement inadéquat de la douleur, certains patients deviennent exigeants ou expriment une préférence bien déterminée pour un opioïde en particulier ou pour une dose d'opioïde. Cela entraîne un conflit avec le personnel qui considère cela comme une preuve d'accoutumance²⁶.

Problèmes systémiques

De nombreux auteurs ont rapporté une prise en charge inadéquate de la douleur provoquée par l'anémie falciforme dans le service des urgences des hôpitaux. Les problèmes incluent une attente prolongée avant l'évaluation du patient, un personnel hospitalier perplexe peu habitué à traiter ces patients et l'administration de doses insuffisantes de médicaments²⁸. Pour atténuer ces problèmes, plusieurs centres ont établi des hôpitaux de jour pour les patients atteints d'anémie falciforme. Ils ont démontré qu'avec un traitement énergique précoce des CVO, il est possible de réduire considérablement le temps entre l'arrivée du patient et un soulagement acceptable de la douleur, de diminuer le nombre des admissions à l'hôpital pour une CVO et si l'hospitalisation est nécessaire, de réduire sa durée^{29,30}.

Il est probable que la partie la plus importante de la publication de l'American Pain Society intitulée : *Guideline for the Management of Acute and Chronic Pain in Sickle Cell Disease*, est l'accent mis sur l'évaluation, à la fois de la douleur du patient *telle qu'elle est rapportée par le patient*, et de la réponse du

patient aux analgésiques. En cas d'épisode aigu, on devrait choisir et utiliser une mesure simple de l'intensité de la douleur telle que l'ÉVA avant l'intervention pharmacologique, lorsqu'elle est à son apogée et à de fréquents intervalles. Chez les enfants, on devrait utiliser une ÉVA appropriée pour l'âge, telle que l'échelle des visages de Wong-Baker ou l'échelle d'Oucher.

L'anamnèse, l'examen physique et les tests de laboratoire devraient viser à éliminer les complications médicales qui nécessitent un traitement spécifique. Les parents d'enfants atteints d'anémie falciforme ou les patients eux-mêmes peuvent souvent indiquer si l'épisode douloureux actuel est typique ou non pour eux. La prise en charge initiale devrait viser à soulager rapidement la douleur. Il n'existe pas de « remède unique » pour le traitement de la douleur de l'anémie falciforme. Les médicaments et les doses initiales seront déterminés en fonction des médicaments que le patient prenait déjà chez lui, de l'âge et du poids du patient, des traitements qui ont été efficaces antérieurement et de la présence d'une atteinte connue d'un organe cible (p. ex. insuffisance rénale ou hépatique). Par exemple, si le patient prenait de l'acétaminophène chez lui, la même posologie peut être maintenue et un opioïde (p. ex. morphine i.v. 0,1 mg/kg) peut être ajouté. On évite les injections intramusculaires (i.m.) en raison de l'absorption imprévisible du médicament. Chez les enfants, une injection i.m. peut être aussi perturbante que la douleur qu'elle vise à traiter. Si un enfant apprend que le fait de signaler qu'il éprouve une douleur peut mener à la décision de lui administrer une injection i.m., il peut refuser d'admettre sa douleur. Si un patient prenait un opioïde par voie orale chez lui, sans obtenir de soulagement, la première dose i.v. doit être ajustée à la hausse. Si la mise en place d'un accès veineux pose problème, un abord sous-cutané tel qu'un Insufflon® peut être réalisé ou l'opioïde peut être administré par voie orale en ajustant la dose de façon appropriée pour compenser l'effet de premier passage dans le foie. Si les effets secondaires de la morphine étaient un problème antérieurement pour le patient, un autre opioïde peut être utilisé. En général, il n'est pas recommandé d'administrer des analgésiques agonistes/antagonistes mixtes et des agonistes partiels pour traiter ce type de douleur. La mépéridine est également contre-indiquée en raison du risque d'accumulation de la normépéridine en cas de doses répétées. La demi-vie de la mépéridine est de 3 h, alors que la demi-vie de la normépéridine, un stimulant du SNC, est de 18 h. Le métabolite s'accumulera, même chez les patients dont la fonction rénale est normale. De 1 à 12 % des patients atteints d'anémie falciforme recevant de la mépéridine présentent des convulsions³¹.

On devrait évaluer le soulagement de la douleur et la sédation 20 minutes après la première dose administrée au patient. En l'absence de soulagement de la douleur et de sédation, une deuxième dose d'opioïde doit être administrée, et le patient doit être réévalué 20 minutes plus tard. Si la

douleur est > 5 sur l'ÉVA, une troisième dose peut être administrée.

Il n'existe pas de données probantes indiquant que l'administration d'oxygène d'appoint réduit l'intensité ou la durée de la CVO. Par conséquent, l'oxygène doit être réservé aux patients hypoxémiques³². Si un patient est déshydraté et incapable d'ingérer des liquides oralement, des liquides i.v. doivent être perfusés. Étant donné que des infarctus rénaux répétés peuvent causer une hyposthénurie, il faut éviter la déshydratation chez les patients avec anémie falciforme, mais il n'a pas été prouvé que la perfusion de liquides i.v. à des doses supérieures aux doses d'entretien raccourcisse la durée de la CVO².

LE PATIENT DEVRAIT-IL ÊTRE HOSPITALISÉ?

Si la crise douloureuse ne s'atténue pas après plusieurs doses appropriées d'un opioïde puissant en conjonction avec à des médicaments adjuvants, il sera probablement nécessaire d'hospitaliser le patient. Essentiellement, deux méthodes d'administration des opioïdes sont suggérées :

- Opioïdes i.v. selon un *schéma posologique fixe* (généralement toutes les 2 heures), avec des entredoses de 25 à 50 % de la dose habituelle toutes les heures au besoin.
- Opioïdes i.v. administrés avec une pompe ACP, mais seulement après titration jusqu'à soulagement de la douleur, tel que décrit ci-dessus.

Il n'existe pas de données probantes indiquant qu'une méthode est supérieure à l'autre, si l'on est attentif à la réponse du patient et si un ajustement posologique est effectué, au besoin. Chez certains patients, l'association d'une perfusion continue et de bolus intermittents peut être appropriée.

En plus des opioïdes, les analgésiques adjuvants (acétaminophène, AINS) doivent être maintenus. Des médicaments visant à contrecarrer les effets indésirables des opioïdes sont nécessaires. Le patient devrait recevoir un laxatif, un antihistaminique et un antiémétique. Étant donné que les patients qui souffrent de douleur au niveau des côtes ou de la colonne thoracique présentent un risque accru de développer un STA, des exercices spirométriques devraient être prescrits toutes les 2 heures lorsque le patient est éveillé et la saturation en oxygène devrait être évaluée régulièrement³³. Enfin, étant donné que la douleur de CVO peut disparaître aussi mystérieusement qu'elle est apparue, les cliniciens doivent être prêts à réduire rapidement les doses lorsque l'épisode aigu commence à s'estomper.

RETOUR À DOMICILE

Grâce à l'avènement des hôpitaux de jour pour les patients atteints d'anémie falciforme, certains patients qui auraient été hospitalisés antérieurement peuvent retourner chez eux en toute sécurité. Les patients adultes, en particulier, peuvent désirer éviter une absence prolongée du travail. Si l'on opte pour leur retour à domicile, un opioïde oral dont la dose équivaut à celle qui a soulagé la douleur au centre de jour ou au service des urgences, devrait être prescrit en conjonction avec un AINS ou l'acétaminophène au besoin. Un suivi adéquat doit être planifié.

AUTRES MODALITÉS

Anti-inflammatoires

Étant donné les connaissances actuelles de la nature inflammatoire de la douleur dans l'anémie falciforme, il n'est pas surprenant que des corticostéroïdes et des AINS aient été utilisés pour traiter la douleur associée à une CVO. Une étude publiée dans le *New England Journal of Medicine* en 1994 a rapporté une différence significative dans la durée de l'épisode douloureux avec de fortes doses de méthylprednisolone. Malheureusement, le taux de récurrence était plus élevé chez les enfants traités par des corticostéroïdes³⁴.

Le kétorolac a été testé. Certaines études, mais pas toutes, ne démontrent aucune différence dans la consommation de morphine. Il apparaît que le kétorolac est efficace si les patients n'ont pas pris antérieurement des anti-inflammatoires chez eux. De plus, il peut être plus efficace dans le contexte d'une crise impliquant un moins grand nombre de sites douloureux³⁵. L'usage continu du kétorolac n'est pas recommandé pendant plus de 5 jours et comme avec tous les AINS, il doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la fonction rénale est réduite.

Monoxyde d'azote

Le monoxyde d'azote (NO) a été utilisé dans un but thérapeutique pour traiter des patients présentant une insuffisance respiratoire causée par le STA. Étant donné que l'anémie falciforme ne se manifeste que lorsque l'HbS est désoxygénée, il y aurait intérêt à réduire de la pression partielle d'oxygène nécessaire pour saturer à 50 % (p50) l'hémoglobine HbS. Head et coll. ont démontré que la p50 de l'HbA n'est pas modifiée par l'inhalation de 80 ppm de NO pendant 45 minutes, mais la p50 de l'HbS est réduite de $4,6 \pm 2,0$ mm Hg³⁶. Une étude préliminaire de l'inhalation de NO vs un placebo pendant 4 h chez 20 patients présentant une CVO a donné des résultats prometteurs⁸.

Analgesie péridurale

Si la maîtrise de la douleur est médiocre malgré de fortes doses d'opioïdes, en particulier si la sédation est excessive, on peut mettre en place une analgesie péridurale. Une série de cas rétrospective de 9 patients a révélé des résultats favorables³⁷. On a aussi décrit un cas de l'utilisation réussie d'une analgesie péridurale pour un priapisme dans le contexte d'une CVO³⁸. Ces deux articles portaient sur le groupe d'âge pédiatrique, mais la méthode devrait être plus facile à appliquer chez des adultes.

CONCLUSION

Malgré les nouvelles connaissances acquises sur la pathophysiologie de la douleur associée à l'anémie falciforme et de nouvelles mesures préventives prometteuses, les patients atteints de cette maladie souffrent encore de CVO et ont besoin d'un traitement individualisé énergique et précoce avec des opioïdes d'ancienne génération.

La D^{re} Margaret Haig est anesthésiologiste à l'Hôpital Sainte-Justine à Montréal.

Références

1. Redding-Lallinger R, Knoll C. Sickle cell disease – pathophysiology and treatment. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2006;36:346-376.
2. Claster S, Vichinsky EP. Managing sickle cell disease. *BMJ* 2003;327:1151-1155.
3. Firth P, Head CA. Sickle cell disease and anesthesia. *Anesthesiology* 2004;101:766-785.
4. Marchant W, Walker I. Anaesthetic management of the child with sickle cell disease. *Pediatr Anaesth* 2003;13:473-489.
5. Platt O, Thorington BD, Brambilla DJ, et al. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. *N Engl J Med* 1991;325:11-16.
6. Miller ST, Sleeper SA, Pegelow CH, et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000;342:83-89.
7. Kaul D, Hebbel RP. Hypoxia/reoxygenation causes inflammatory response in transgenic sickle mice but not in normal mice. *J Clin Invest* 2000;106:411-420.
8. Weiner D, Hibberd PL, Betit P, Cooper AB, Botelho CA, Brugnara C. Preliminary assessment of inhaled nitric oxide for acute vaso-occlusive crisis in pediatric patients with sickle cell disease. *JAMA* 2003;289:1136-1142.
9. Ataga KA, Orringer EP. Hypercoagulability in sickle cell disease: A curious paradox. *Am J Med* 2003;115:721-728.
10. Babhulkar SS, Pande K, Babhulkar S. The hand-foot syndrome in sickle-cell haemoglobinopathy. *J Bone Joint Surg Br* 1995;77(2):310-312.
11. Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, et al. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. *Blood* 1995;86:776-783.
12. Foucan L, Ekouevi D, Étienne-Julian M, Salmi LR, Diara JP. Early onset dactylitis associated with the occurrence of severe events in children with sickle cell anemia. The Pediatric Cohort of Guadeloupe (1984-1999). *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006;20:59-66.
13. Serjeant G, Ceulaer CD, Lethbridge R, Morris J, Singhal A, Thomas PW. The painful crisis of homozygous sickle cell disease: clinical features. *Br J Haematol* 1994;87:586-591.
14. Hargrave DR, Wade A, Evans JP, Hewes DK, Kirkham FJ. Nocturnal oxygen saturation and painful sickle cell crises in children. *Blood* 2003;101:846-848.
15. Benjamin LJ, Dampier CD, Jacox A, et al. *Guideline for the Management of Acute and Chronic Pain in Sickle Cell Disease*. Glenview, IL: American Pain Society; 1999: 1-87. <http://www.ampainsoc.org/pub/sc.htm>.
16. Halsey C, Roberts IA. The role of hydroxyurea in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2003;120:177-186.
17. Miller S, Abboud M, Berman B, et al. Impact of chronic transfusion on incidence of pain and acute chest syndrome during the Stroke Prevention Trial (STOP) in sickle-cell anemia. *J Paediatr* 2001;139:785-789.
18. Karimi M, Zekavat OR, Sharifzadeh S, Mosavizadeh K. Clinical response of patients with sickle cell anemia to cromolyn sodium nasal spray. *Am J Hematol* 2006;81:809-816.
19. Dunlop R, Bennett KC. Pain management for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 April 19;(2):CD003350.
20. Walco G, Dampier CD. Pain in children and adolescents with sickle cell disease: a descriptive study. *J Pediatr Psychol* 1990;15:643-658.
21. Jacob E, Miaskowski C, Savedra M, Beyer JE, Treadwell M, Styles L. Changes in intensity, location, and quality of vaso-occlusive pain in children with sickle cell disease. *Pain* 2003;102:187-193.
22. Crawford M, Galton S, Naser B. Postoperative morphine consumption in children with sickle-cell disease. *Pediatr Anaesth* 2006;16:152-157.
23. Dampier C, Sety BN, Logan J, Dean R. Intravenous morphine pharmacokinetics in pediatric patients with sickle cell disease. *J Pediatr* 1995;126:461-467.
24. Nagar S, Rimmel RP, Hebbel RP, Zimmerman CL. Metabolism of opioids is altered in liver microsomes of sickle cell transgenic mice. *Drug Metab Dispos* 2004;32:98-104.
25. Freeman HP, Payne R. Racial injustice in health care. *N Engl J Med* 2000;342:1045-1047.
26. Elander J, Lusher J, Bevan D, Telfer P, Burton B. Understanding the causes of problematic pain management in sickle cell disease: evidence that pseudoaddiction plays a more important role than genuine analgesic dependence. *J Pain Symptom Manage* 2004;27:156-169.
27. Labbé E, Herbert D, Haynes J. Physicians' attitudes and practices in sickle cell disease pain management. *J Palliat Care* 2005;21:246-251.
28. Jacob E, Beyer JE, Miaskowski C, Savedra M, Treadwell M. Are there phases to the vaso-occlusive painful episode in sickle cell disease? *J Pain Symptom Manage* 2004;29(4):392-400.
29. Benjamin LJ, Swinson GI, Nagel RL. Sickle cell anemia day hospital: an approach for the management of uncomplicated painful crises. *Blood* 2000;95:1130-1137.
30. Wright J, Bareford D, Wright C, et al. Day case management of sickle pain: 3 years experience in a UK sickle cell unit. *Br J Haematol* 2004;126:878-880.

31. Ballas SK, Carlos TM, Dampier C, and the Guidelines Committee of Pennsylvania Department of Health. Guidelines for standard of care of acute painful episodes in patients with sickle cell disease. Volume, DOI: http://mayday.coh/html/guidelines_stdofcare_sickle.htm
32. Robieux I, Kellner JD, Coppes MJ, et al. Analgesia in children with sickle cell crisis: comparison of intermittent opioids vs. continuous intravenous infusion of morphine and placebo- controlled study of oxygen inhalation. *Pediatr Hematol Oncol* 1992;9:317-326.
33. Bellet PS, Kalinyak KA, Shukla R, Gelfand M, Rucknagel DL. Incentive spirometry to prevent acute pulmonary complications in sickle cell diseases. *N Engl J Med* 1995;333:699-703.
34. Griffin TC, MacIntire D, Buchanan GR. High-dose intravenous methylprednisolone therapy for pain in children and adolescents with sickle cell disease. *N Engl J Med* 1994;330:733-737.
35. Beiter J, Simon HK, Chambliss R, Adamkiewicz T, Sullivan K. Intravenous ketorolac in the emergency department management of sickle cell pain and predictors of its effectiveness. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:496-500.
36. Head AC, Brugnara C, Martinez-Ruiz R, Kacmarek RM, Bridges KR, Kuter D. Low concentrations of nitric oxide increase oxygen affinity of sickle erythrocytes in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 1997;100:1193-1198.
37. Yaster M, Tobin JR, Billett C, Casella JF, Dover G. Epidural anesthesia in the management of severe vaso-occlusive sickle cell crisis. *Pediatrics* 1994;93:310-315.
38. Labat F, Dubouset AM, Baujard C, Wasier AP, Benhamou D, Cucchiari G. Epidural analgesia in a child with sickle disease complicated by acute abdominal pain and priapism. *Br J Anaesth* 2001;87:935-936.

Réunions scientifiques

14 au 16 septembre 2007

Regional Anesthesia and Pain Medicine 2007

Huntsville, Ontario

Renseignements : Christine Drane

Courriel : christine.drane@uhn.on.ca

17 au 22 septembre 2007

35^e Congrès annuel de la Sickle Cell Disease

Association of America

Washington, D.C.

Renseignements : Jeannine Knight

Tél. : 410-529-1555

Courriel : jknight@sicklecelldisease.org

25 au 30 septembre 2007

4th World Congress of the World Institute of Pain

Budapest, Hongrie

Renseignements : WIP

Site web : www.kenes.com or

www.worldinstituteofpain.org

La D^{re} Haig déclare qu'elle n'a aucune divulgation à faire en association avec le contenu de cette publication.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Anesthésiologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Anesthésiologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

Organon Canada Limitée

©2007 Département d'anesthésiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal seul responsable de cette publication. Édition SNELL Communication Médicale Inc. avec la collaboration du Département d'anesthésiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal. Tous droits réservés. Tout recours à un traitement thérapeutique décrit ou mentionné dans *Anesthésiologie – Conférences scientifiques* doit être conforme aux renseignements d'ordonnance au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.