

Urgences médicales chez l'adulte drépanocytaire

F. GALACTEROS¹, P. BARTOLUCCI¹, A. HABIBI¹

Les circonstances pouvant amener un patient drépanocytaire adulte, quel que soit son génotype, à consulter en urgence sont multiples. Elles ont pour caractéristiques communes de demander une réponse immédiate et respectant des recommandations précises, à défaut de quoi une dégradation très rapide et difficilement réversible peut survenir, tant sur le plan d'une fonction organique particulière que sur celui du pronostic global. Un grand nombre de spécialités peuvent être sollicitées pour appuyer les décisions thérapeutiques prises aux SAU. L'adéquation de cette réponse suppose une multiplicité d'investissements disciplinaires dans le domaine de leur interface avec la drépanocytose et la production par les Sociétés savantes correspondantes de guides pratiques.

Les urgences en matière de drépanocytose sont principalement médicales. Les urgences chirurgicales posent surtout le problème, compte tenu de la palette symptomatique de la maladie, d'éviter les indications chirurgicales urgentes par excès ou par défaut (1, 2).

Les grandes catégories d'urgences médicales sont de 5 types, non exclusifs les uns des autres :

- les épisodes anémiques aigus, auxquels on peut rattacher les accidents souvent graves d'hémolyse retardée posttransfusionnelle ;
- les épisodes infectieux graves (sepsis, ostéomyélites, méningites, infections nosocomiales) auxquels on peut rattacher le paludisme ;
- les crises vaso-occlusives, qu'elles soient hyperalgiques isolément ou compliquées d'atteintes focales dont les graves et fréquents syndromes thoraciques aigus ;

1. Unité des Maladies Génétiques du Globule Rouge - Service de Médecine Interne - Hôpital Henri Mondor APHP ; U-PEC Créteil - Centre de Référence Maladies rares labellisé « Syndromes Drépanocytaires Majeurs ».

- les accidents vasculaires aigus dont les différents types d'AVC, les atteintes vestibulaires ou cochléaires, les nécroses papillaires, les infarctus viscéraux, les hémorragies ophtalmologiques, les thromboses veineuses sont les formes les plus fréquentes ;
- les urgences secondaires aux problèmes chroniques : défaillances organiques aiguës ; décompensations de problèmes orthopédiques ; décompensations psychiatriques ; crises de goutte ; effets secondaires des médicaments...

Les complications qui peuvent survenir durant la grossesse s'inscrivent dans ces 5 catégories avec les contraintes obstétricales qui imposent leurs priorités.

Nous ne traiterons ici que de 3 types d'urgences médicales fréquentes : les crises hyperalgiques ; les syndromes thoraciques aigus ; le priapisme.

1. Les crises hyperalgiques (3)

La crise douloureuse est l'événement clinique le plus fréquemment rencontré chez l'adulte drépanocytaire. Elle ne doit jamais être considérée comme banale. Elle peut en effet rapidement évoluer vers une forme grave et représente dans tous les cas pour le patient une situation d'échec, source d'angoisse majeure, et parfois de syndrome dépressif.

Quelques points sont incontournables :

- rechercher l'infection et les facteurs favorisants ;
- la surveillance doit être continue car l'évolution rapide vers un syndrome thoracique aigu peut mettre en jeu le pronostic vital ;
- rien ne doit retarder un traitement antalgique rapide et efficace.

Évaluation clinique : pression artérielle, fréquences cardiaque et respiratoire, SpO₂, température, poids, sites douloureux, afin d'évaluer la gravité de la situation. Évaluation des antalgiques pris en pré-hospitalier.

Évaluation biologique : numération-formule sanguine (NFS), plaquettes, LDH, ionogramme sanguin, bilan hépatique, C-réactive protéine. Actualiser le dossier transfusionnel si besoin, préciser la date de la dernière transfusion. Gazométrie artérielle (GDS) en cas de douleur thoracique ou SpO₂ basse. La réticulocytose est nécessaire pour interpréter une aggravation de l'anémie.

La prise en charge thérapeutique de la crise vaso-occlusive comprend d'une part le traitement symptomatique de la douleur et d'autre part la lutte contre les facteurs susceptibles de la pérenniser ou de l'aggraver (4, 5, 6, 7, 8).

1.1. Traitement antalgique (9, 10) : Titration initiale (IV)

Dose de charge : 0,1 mg/kg de morphine

- réinjection de 3 mg toutes les 5 minutes jusqu'à l'obtention d'une analgésie correcte, c'est-à-dire douleur cotée < 4 sur l'échelle visuelle analogique (EVA) ;
- surveillance au rythme des injections de la FR (fréquence respiratoire), EDS (échelle de sédation) durant la titration ;
- la survenue d'une sédation complète ou d'une FR < 10 impose l'arrêt de la titration.

1.2. Prescription pour une pompe PCA (11, 12, 13)

Avant l'administration de morphine, vérifier que le Narcan est disponible.

Paramètres à définir :

- Concentration : 1 mg/ml.
- Bolus : 1 à 2 mg.
- Période réfractaire : 7 à 15 minutes.
- Dose maximale sur 4 heures : 10 à 24 mg, ou moins si on souhaite limiter le nombre de bolus.
- Dose continue : **Off**, la prescription de dose continue doit se faire que si le patient est très difficilement soulagé et ne dépassant pas 1 mg/heure. Il faut l'interrompre dès que possible.

1.3. Prescription de morphine IV sans pompe PCA

Après titration, continuer avec des bolus de 5 mg /2 à 4 h. Si l'administration des bolus seuls ne donne pas l'analgésie souhaitée, une dose en continu de 1 à 2 mg par heure, **sans dépasser 2 mg/h**, peut être utilisée.

- **L'utilisation d'une dose continue impose une surveillance plus rapprochée (toutes les 10 min) en raison des risques de surdosage et d'hypoventilation.**
- Une évaluation médicale de la prescription 2 fois par jour est nécessaire.
- Si le patient n'est pas soulagé, **il faut reprendre la titration** plutôt qu'augmenter la dose délivrée en continu.
- Lorsque la crise algique se termine, il vaut mieux espacer les bolus qu'en diminuer la posologie.

L'utilisation d'une valve antireflux avec la seringue autopousseuse (SAP) et la pompe PCA est obligatoire.

1.4. Traitements adjuvants dans les deux cas

- **Hydratation** : Les patients étant souvent déshydratés, une hydratation efficace par voie veineuse est nécessaire jusqu'à la fin de la crise. Sérum physiologique 1 l, puis G5 % avec NaCl et KCl en fonction du ionogramme sanguin sans dépasser les 2 l/jour par voie IV. Changement de cathon tous les 3 jours. Le risque de surcharge volémique est réel chez certains patients.
- **Alcalinisation** : 1/2 l d'Eau de Vichy par jour par voie orale.
- **Apport systématique de folates** : Speciafoldine® 2 comprimés par jour (14).

- **Anticoagulation préventive** : en cas d'alitement permanent.
- **Oxygénothérapie** : en cas de **douleurs thoraciques** ou de saturation basse ($SpO_2 < 96\%$), l'oxygénothérapie sera adaptée aux résultats des **gaz du sang (discordance entre la saturation transcutanée et gazométrie possible)**. L'objectif est d'obtenir $SpO_2 > 97\%$. Les patients gardent habituellement une oxygénothérapie jusqu'à la sortie.
- **Saignée thérapeutique** : peut être très efficace en diminuant l'hyperviscosité chez les patients dont l'hémoglobine (Hb) est $> 11,5$ g/dl chez les SC ou SB^+ thalasseuriques, et $> 9,5$ chez les SS (volume à soustraire : 250 à 45 ml) ou bien nettement au-dessus de l'Hb de base du patient.
- **Antalgiques à associer** : pour diminuer les doses de morphiniques :
 - Paracétamol : 4 g par jour ; passage *per os* dès que possible.
 Dès l'espacement des bolus :
 - Efferalgan codéine[®] ou Topalgic[®] (contre-indiqué si antécédent de comitialité).
 - Acupan[®] : 20 mg 4 fois par jour soit par voie intraveineuse continue ou discontinuée, soit *per os* sur du sucre (contre-indiqué si antécédent de comitialité).
 - Ne pas associer Acupan et Topalgic.
 - Anti-inflammatoires non stéroïdiens : n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans les crises morphino-requérantes, et sont contre-indiqués en cas de suspicion d'infection, de déshydratation ou de grossesse. Cependant, la plupart des CVO de gravité moyenne répondent bien à ce traitement.
- **Prise en charge psychologique** : elle doit être systématique par l'équipe soignante ; si nécessaire par un spécialiste.
- **Traitement de l'anxiété** : favorisée par la douleur et les anticipations morbides.
 - Atarax[®] : 25 à 100 mg par jour selon la tolérance.

Les benzodiazépines sont à éviter en association avec les morphiniques, car ils peuvent favoriser la dépression respiratoire.

- **Kinésithérapie respiratoire** : travail d'ampliation thoracique par kinésithérapie incitative à l'aide de Respiflow[®] quand l'état clinique le permet (indispensable si douleur thoracique).
- **Transfusion ou échange transfusionnel** : La majorité des crises vaso-occlusives ne requièrent pas de transfusion. Le chiffre d'hémoglobine varie selon les patients, il faut donc se référer à leur taux de base (connu du patient). Tant qu'une anémie est bien tolérée et que la crise s'améliore, il n'y a pas lieu de poser cette indication. Par ailleurs, se référer à la procédure transfusionnelle.

1.5. Traitement des effets secondaires

- **Le prurit** : prescription de Nubain[®] à 1/10^e de dose de morphine dans la préparation SAP ou PCA (Ex. : pour 50 mg de morphine dans la SAP, on mettra 5 mg de Nubain[®] dans la seringue).

- **La constipation** : un traitement préventif doit être instauré car l'iléus réflexe et le météorisme peuvent être à l'origine d'une hypoventilation alvéolaire et favoriser la survenue d'un syndrome thoracique aigu.
- **Le globe vésical** : à rechercher systématiquement. Il représente un signe de surdosage. Il impose une titration de Narcan® : dilution d'une ampoule de Narcan® dans 10 ml de sérum physiologique ; injection ml par ml.
- **Nausées et vomissements** : 2,5 mg de Droleptan® pour 50 mg de morphine (à rajouter dans la SAP ou la PCA de morphine), si nécessaire Zophren® 4 à 8 doses max./24 h = 32 mg.

1.6. Surveillance

Indication de l'hospitalisation pour un drépanocytaire adulte

- Tout facteur de gravité (cf. tableau 2).
- Échec des antalgiques de niveau II à posologie optimale.
- Tout signe inhabituel dans une crise vaso-occlusive, et/ou pour le patient.
- Toute atteinte respiratoire.
- Douleur abdominale aiguë.
- Malade isolé, sans aide ni surveillance extérieure.

La surveillance durant la titration se fait de façon très rapprochée, au rythme des injections.

Les paramètres de surveillance sont :

- Pression artérielle, pouls, saturation en O₂ : une fois toutes les 8 h.
- La surveillance de l'échelle de la douleur **EVA**, la fréquence respiratoire et l'échelle de sédation **selon la prescription toutes les 2 à 4 h. Après chaque changement de la posologie des morphiniques, ces paramètres doivent être surveillés de façon très rapprochée.**
- Surveillance de **la fréquence respiratoire** et de **l'échelle de sédation.**
- En cas d'aggravation : transfert en réanimation.

Critères de retour à domicile

- Pas de fièvre.
- Pas de douleur thoracique.
- FR < 20/min.
- Pas d'injection de morphine depuis 8 à 12 h.

Signes de gravité au cours d'une CVO chez un drépanocytaire adulte

- Tout signe de gravité respiratoire (cf. tableau 1).
- Tout signe neurologique ou altération de la conscience.
- Fièvre élevée > 39°.
- Signes d'anémie aiguë.
- Signes de défaillance hémodynamique.
- Défaillance viscérale connue (insuffisance rénale, HTAP...), ou de ??????
- Grossesse.
- Maladie générale associée (HTA, diabète, lupus...).

2. Le Syndrome Thoracique aigu (STA) (15, 16, 17)

Le STA est défini par un ou plusieurs des symptômes suivants : toux, fièvre, dyspnée aiguë, expectoration, douleur thoracique et anomalies auscultatoires (crépitations ou souffle tubaire) associés à un nouvel infiltrat radiologique qui peut apparaître secondairement.

C'est une complication grave et fréquente des syndromes drépanocytaires majeurs pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Le problème essentiel est d'apprécier la **gravité** initiale et la **rapidité** de l'aggravation par une **réévaluation** fréquente du patient.

Le STA survient souvent au cours d'une hospitalisation pour un autre motif (crise vaso-occlusive simple, période postopératoire, infection).

Les mécanismes physiopathologiques du STA sont complexes et intriqués : hypoventilation alvéolaire, embolie graisseuse, vaso-occlusion, thrombose et infection.

Les facteurs favorisant l'apparition d'un STA sont : les **hypoventilations alvéolaires** : douleur thoracique pariétale, chirurgie abdominale ou gynécologique, grossesse et post-partum, surdosage morphinique, pathologie hépatobiliaire. Tous **processus infectieux**, local ou général. La **surchARGE vasculaire pulmonaire** : insuffisance cardiaque, hypertension artérielle pulmonaire. Les **prises de corticoïdes**, per os ou en injection.

La prévention du STA dans un contexte de crise hyperalgique :

- action efficace et rapide sur la douleur, en particulier thoracique ;
- surveillance rapprochée de la fréquence respiratoire (FR) sous morphine (la FR doit être > 10/min) ;
- maintien d'un niveau optimal de volémie et d'oxygénation ;
- gestion optimale de toute anesthésie générale : hydratation, antalgie, réchauffement (bloc, chirurgie et salle de réveil), parfois transfusion (c.f. recommandations sur la transfusion) ;

- spirométrie incitative préventive (18) (Respiflow®) en cas de douleurs thoraciques, grossesse, chirurgie abdominale... ;
- prévention de la récurrence : en cas de STA grave un traitement de fond par Hydroxyurée ou un programme transfusionnel peut être discuté.

La prise en charge du STA avéré : Il se faut poser en permanence 2 questions : Indication à modifier le traitement entrepris ? Indication à transférer en unité de soins intensifs ?

La rapidité potentielle de l'aggravation doit être prise en compte et impose une surveillance rapprochée.

2.1. Recherche de critères de gravité (19)

- Clinique :
 - FR > 30/mn ou FR < 10/min en absence de surdosage morphinique ;
 - respiration superficielle, difficulté à la parole ;
 - troubles de conscience ;
 - anomalies auscultatoires étendues ;
 - insuffisance cardiaque droite.
- Gazométrie : hypoxémie avec une $PO_2 < 60$ mmHg. Hypercapnie avec $PCO_2 > 45-50$ mmHg et pH acide sont des signes d'alerte mais doivent être interprétés en fonction de l'ensemble des autres paramètres.
- Atteinte pulmonaire radiologique étendue. Suspicion de thrombose proximale.

NB : ne **pas** se contenter de la saturation en O_2 (SpO_2) par oxymétrie de pouls (surestimation possible par rapport à celle des gaz du sang).

2.2. Bilan systématique

- Gazométrie artérielle.
- NFS-réticulocytes, groupage sanguin, recherche d'agglutinines irrégulières, taux de prothrombine, temps de céphaline activée.
- Dosage de l'Hb S en cas de transfusion récente.
- Ionogramme sanguin, créatininémie, C-réactive protéine.
- Transaminases, phosphatases alcalines, γ GT.
- LDH, bilirubine totale et conjuguée.
- Hémocultures, examen cytot bactériologique des urines si fièvre, si signes de gravité : antigénuries pneumocoque et légionelle, sérologies légionelle, mycoplasme, chlamydia.

2.3. Hydratation

Elle ne doit pas être excessive et risquer d'entraîner une surcharge. Ne pas dépasser 2 l/jour. Attention aux diurétiques qui risquent d'augmenter la viscosité sanguine.

2.4. Oxygénothérapie

À adapter selon la SpO_2 (à maintenir au-dessus de 96 %) et/ou la gazométrie en cas de signes de gravité, afin d'obtenir une $SpO_2 \geq 98$ %.

2.5. Analgésie

Cf. prise en charge de la douleur. L'hypoventilation souvent notée lors des syndromes thoraciques est en rapport avec la douleur pariétale. Un traitement efficace et rapide de la douleur contribue à son amélioration.

2.6. Traitement de l'anxiété due à la douleur et le vécu des crises antérieures

- **Atarax®** : 25 à 100 mg par jour selon la tolérance.
- **Les benzodiazépines sont à éviter**, car en association avec les morphiniques, ils peuvent favoriser la dépression respiratoire.
- Prise en charge psychologique : doit être systématique par l'équipe soignante et si nécessaire par un spécialiste.

2.7. Kinésithérapie respiratoire

Travail d'ampliation thoracique à l'aide de spiromètre incitative Respiflow®, aussi bien en préventif, qu'en curatif.

2.8. Antibiothérapie

Si fièvre :

- **pneumopathie peu grave** : amoxicilline 3 g/jour en intraveineux (IV) (alternative en cas d'allergie : télichromycine, 2 cps/j en 1 prise) ;
- **pneumopathie sévère** (signe de gravité, choc, ventilation assistée, passage en réanimation) : association amoxicilline 3 g/jour IV + spiramycine IV 1,5 MUI x 3/j.

Le relais oral (amoxicilline 3 g/j \pm spiramycine 3 MUI X3/j, ou télichromycine 2 comprimés/j en 1 prise, durée totale 7 jours) doit être envisagé si les critères suivants sont présents depuis au moins 24 heures : fièvre $\leq 38,3$ °C, FR < 25 /mn, pression artérielle systolique > 90 mm Hg, fréquence cardiaque < 100 /mn, $SaO_2 > 92$ %, prise orale possible.

2.9. Transfusion ou échange transfusionnel selon le taux d'Hb

Il est nécessaire de répéter les échanges transfusionnels en absence d'amélioration ou en cas de persistance de signes de gravité ou de majoration des besoins en oxygénothérapie.

- Indications :
 - **présence d'un signe de gravité** ;
 - patient en programme transfusionnel au long cours pour ne pas l'interrompre ;
 - anémie avec Hb < 6 g/dl mal tolérée ;

- absence de **toute** amélioration après 72 h ;
- femme enceinte ou en post-partum immédiat ;
- période postopératoire ;
- sepsis grave.
- Modalités :
 - sang phénotypé Rhésus-Kell, compatible ;
 - transfusion simple si Hb basse ;
 - exsanguino-transfusion partielle dans les autres cas ;
 - sans jamais trop élever l'hémoglobine (ne pas dépasser 11 g /dl d'Hb).

En cas de présence d'un ATCD d'accident transfusionnel hémolytique retardé avec ou sans Ac retrouvés ou d'une allo-immunisation complexe, les indications transfusionnelles seront discutées au cas par cas, avec le médecin référent drépanocytose. L'objectif sera de ne pas transfuser ces patients sauf en cas d'urgence.

3. Le priapisme aigu

Le priapisme est une complication fréquente de la drépanocytose, touchant 6 % des enfants et 42 % des adultes.

Il se définit comme une érection involontaire permanente, douloureuse des seuls corps caverneux, se manifestant selon 2 modes :

- **priapisme intermittent**, spontanément résolutif en moins d'1 h ;
- **priapisme aigu**, prolongé de plus d'1 h.

C'est doublement une urgence, car la prolongation du priapisme peut conduire à une impuissance irréversible par ischémie, puis sclérose des corps caverneux. La prise en charge du priapisme prolongé est prioritairement médicale. La chirurgie ne doit être envisagée qu'en dernier recours.

3.1. Traitement du priapisme aigu, prolongé

Entre 1 à 3 h : injection en intracaverneux de 10 mg (soit une ampoule d'1 ml dans une seringue à insuline) d'étiléfrine Serb®, à répéter 20 min plus tard si la détumescence n'est pas durablement obtenue.

Attention : la forme injectable est à commander, pour être disponible dans le stock de la pharmacie hospitalière.

Si > à 3 h ou échec des injections : il faut d'abord drainer les corps caverneux. Pour cela, provoquer l'écoulement du sang par pression manuelle douce, **sans aspirer ni laver** (ce qui majorerait ++ le risque de fibrose).

Les injections peuvent être renouvelées de façon régulière si la réponse au traitement est temporaire. **Drainage** : injection sous anesthésie locale (lidocaïne

1 %) dans l'un des 2 corps caverneux, immédiatement sous le sillon balano-préputial à l'aide d'une aiguille à ailettes 19G (type butterfly). Il est important de prendre le temps (20 à 30 min) d'un drainage complet jusqu'à l'obtention de sang rouge vermillon. Injecter alors l'Effortil® à l'aide de l'aiguille en place.

- **Prévoir un échange transfusionnel** en urgence si les injections d'étiléfrine restent inefficaces, sans retarder le drainage (cf. recommandation échange transfusionnel).
- **En cas d'échec** des mesures précédentes, **un geste chirurgical** sera discuté.
- **Alternatives médicamenteuses à l'étiléfrine** : en cas d'indisponibilité de l'étiléfrine, la phényléphrine (Néosynéphrine®) peut être utilisée : 1 ampoule de 1 ml à 5 mg/ml diluée dans 9 ml de sérum physiologique. Injection selon le poids de 0,4 à 0,6 ml de la préparation sans dépasser 10 doses par jour.
- **Traitement antalgique, hydratation, oxygénothérapie** à débiter immédiatement (cf. prise en charge de la crise vaso-occlusive).
- **Traitement hormonal** : un anti-androgène tel que Androcur® ou Chibroproscar® peut être proposé à la dose de 100 mg/jour pour une durée maximale de 15 jours.

NB++ : Traitements inutiles voire néfastes : adrénaline en local, héparine locale, corticoïdes locaux ou généraux, pansement compressif, glace.

Références

1. Platt O.S., Brambilla D.J., Rosse W.F., Milner P.F., Castro O., Steinberg M.H. et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. N Engl J Med 1994 ; 330 (23) : 1639-44.
2. Perronne V., Roberts-Harewood M., Bachir D., Roudot-Thoraval F., Delord J.M., Thuret I. et al. Patterns of mortality in sickle cell disease in adults in France and England. Hematol J 2002 ; 3 (1) : 56-60.
3. Platt O.S., Thorington B.D., Brambilla D.J., Milner P.F., Rosse W.F., Vichinsky E. et al. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. N Engl J Med 1991 ; 325 (1) : 11-6.
4. Westerman M.P., Bailey K., Freels S., Schlegel R., Williamson P. Assessment of painful episode frequency in sickle-cell disease. Am J Hematol 1997 ; 54 (3) : 183-8.
5. Pathophysiology and management of sickle cell pain crisis. Report of a Meeting of Physicians and Scientists, University of Texas Health Science Center at Houston, Texas. Lancet 1995 ; 346 (8987) : 1408-11.
6. Ballas S.K. Treatment of pain in adults with sickle cell disease. Am J Hematol 1990 ; 34 (1) : 49-54.
7. Dunlop R., Bennett K.C.L.B. Pain management for sickle cell disease in children and adults (Review). Cochrane Database Syst Rev 2006 ; Issue 2.
8. Friedman E.W., Webber A.B., Osborn H.H., Schwartz S. Oral analgesia for treatment of painful crisis in sickle cell anemia. Ann Emerg Med 1986 ; 15 (7) : 787-91.
9. Gonzalez E.R., Bahal N., Hansen L.A., Ware D., Bull D.S., Ornato J.P. et al. 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.

10. Robieux I.C., Kellner J.D., Coppes M.J., Shaw D., Brown E., Good C. 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 (4) : 317-26.
11. Holbrook C.T. Patient-controlled analgesia pain management for children with sickle cell disease. *J Assoc Acad Minor Phys* 1990 ; 1 (3) : 93-6.
12. Langlade A. Analgésie contrôlée par le patient. Bénéfices, risques, modalités de surveillance. *Ann Fr Anesth Reanim* 1998 ; 17 (6) : 585-98.
13. McPherson E., Perlin E., Finke H., Castro O., Pittman J. Patient-controlled analgesia in patients with sickle cell vaso-occlusive crisis. *Am J Med Sci* 1990 ; 299 (1) : 10-2.
14. Rabb L.M., Grandison Y., Mason K., Hayes R.J., Serjeant B., Serjeant G.R. A trial of folate supplementation in children with homozygous sickle cell disease. *Br J Haematol* 1983 ; 54 (4) : 589-94.
15. Vichinsky E.P., Styles L.A., Colangelo L.H., Wright E.C., Castro O., Nickerson B. Acute chest syndrome in sickle cell disease: clinical presentation and course. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood* 1997 ; 89 (5) : 1787-92.
16. Vichinsky E.P., Neumayr L.D., Earles A.N., Williams R., Lennette E.T., Dean D. et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med* 2000 ; 342 (25) : 1855-65.
17. Maitre B., Habibi A., Roudot-Thoraval F., Bachir D., Belghiti D.D., Galacteros F. et al. Acute chest syndrome in adults with sickle cell disease. Therapeutic approach, outcome, and results of BAL in a monocentric series of 107 Episodes. *Chest* 2000 ; 117 (5) : 1386-92.
18. Bellet P.S., Kalinyak K.A., Shukla R., Gelfand M.J., Rucknagel DL. Incentive spirometry to prevent acute pulmonary complications in sickle cell diseases. *N Engl J Med* 1995 ; 333 (11) : 699-703.
19. Hassell K.L., Eckman J.R., Lane P.A. Acute multiorgan failure syndrome: a potentially catastrophic complication of severe sickle cell pain episodes. *Am J Med* 1994 ; 96 (2) : 155-62.

