

# Anesthésie et Hémoglobinopathies

## P.Feiss Service d'Anesthésie-Réanimation

Les anomalies de l'hémoglobine d'origine génétique sont nombreuses et ont des traductions cliniques polymorphes et de gravités variables. Nombre de ces anomalies se rencontrent dans des populations non européennes, mais les migrations et la fréquence des voyages augmentent la probabilité de confrontation à ces pathologies. L'anesthésie et la chirurgie de ces patients exposent souvent à des accidents et complications qu'il convient de connaître afin de les prévenir. Le traitement de ces affections progresse constamment et tout anesthésiste doit se tenir informé de ces avancées afin d'offrir aux patients la préparation et la sécurité opératoire optimales. Parmi les hémoglobinopathies qui interfèrent avec l'anesthésie, la drépanocytose et les thalassémies sont les plus fréquentes.

### L'anesthésie du patient atteint de Drépanocytose.

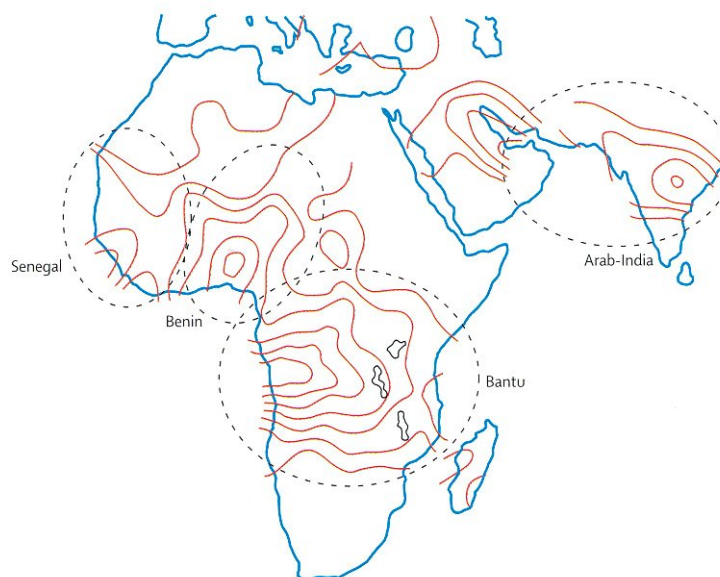
La drépanocytose est une hémoglobinopathie héréditaire caractérisée par la substitution d'un acide aminé de la chaîne  $\beta$  de la globine. Elle se traduit essentiellement par une anémie hémolytique chronique et des crises vaso-occlusives douloureuses. L'occlusion de la micro circulation est attribuée à la déformation en faucille des hématies induite par l'hypoxie. A l'état hétérozygote, cette anomalie protège les patients contre le plasmodium falciparum, mais à l'état homozygote, la maladie est responsable de décès prématurés dans ses formes les plus graves. La gravité du tableau clinique dépend des génotypes (le gène mutant est sur le chromosome 11) mais aussi de la présence d'autres gènes responsables de certaines modifications biologiques associées à la maladie (destruction rapide des hématies falciformes, formation de cellules denses, adhésion endothéliale). Certaines mutations associées modifient l'expression ou la gravité de la maladie, comme la  $\alpha$  thalassémie qui améliore le phénotype ou l'augmentation de l'expression de l'HbF qui atténue la gravité de la maladie (Tableau I).

#### Génotypes

- **HbSS ou anémie falciforme** : homozygote pour l'hémoglobine  $\beta^s$  (HbS) avec une expression phénotypique sévère ou moyennement sévère.
- **HbS/ $\beta^o$  Thalassémie : double hétérozygote pour HbS et  $\beta^o$  thalassémie (sévère)** : Expression phénotypique non différente de l'anémie falciforme.
- **HbSC : Hétérozygote double pour HbS et HbC** : Gravité clinique moyenne ou totalement latente.
- **HbS/ $\beta^+$  thalassémie** : Gravité clinique faible à modérée mais variant selon les groupes ethniques.
- **HbS/HbF persistance d'hémoglobine fœtale** : expression clinique faible ou absente (HbF 15 % chez des africains et jusqu'à 8 – 30% chez des asiatiques).
- **HbS/HbE association rare** : expression clinique très légère.
- **Associations rares de HbS avec HbD Los Angeles, HbO Arabe, G-Philadelphie...**

### Tableau I

Trois haplotypes différents sont présents en Afrique et un quatrième, Arabo-Indien couvre une partie de l'Inde et de l'Arabie (Figure 1).

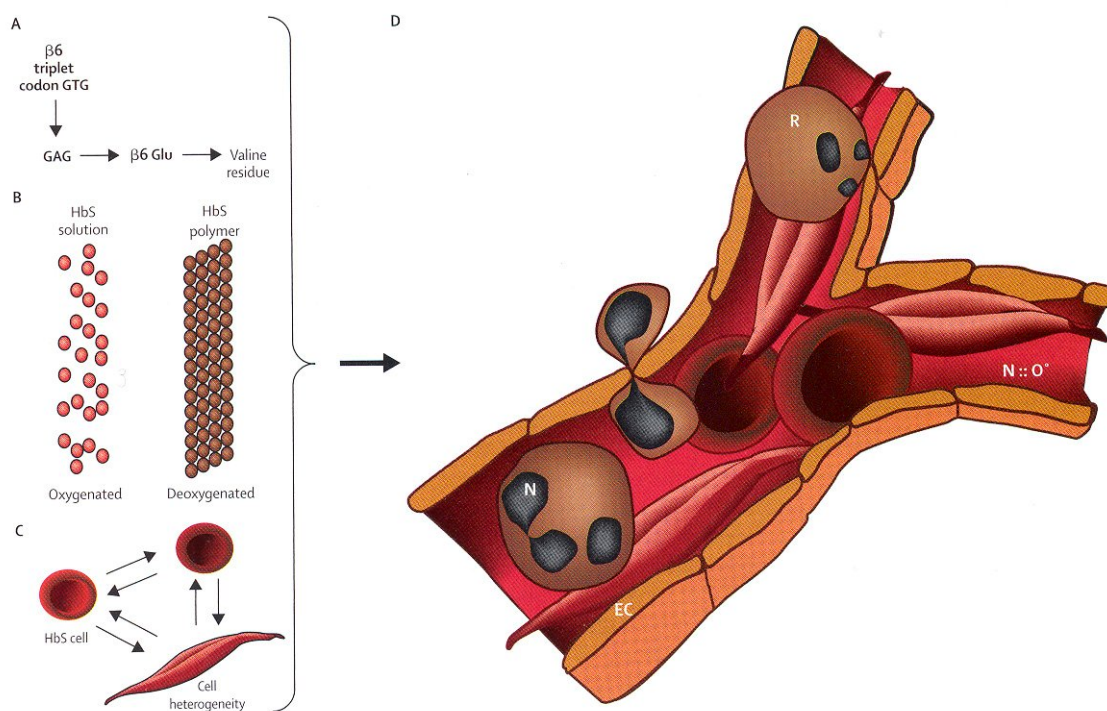


**Figure 1 : Identification des trois zones d'Afrique et de la zone arabo-indienne où se situe le gène HbS. Le nombre d'individus atteints dans les zones Sénégal, Bénin et Bantoue est plus important en bord de mer et décroît vers l'intérieur des pays.**

#### ● **La Physiopathologie :**

La substitution d'un nucléotide du sixième codon de la chaîne  $\beta$  de la globine provoque le remplacement d'un acide glutamique par la valine ( $\beta^S$  globine). La formation d'HbS qui résulte de cette substitution (Figures 2 et 3) permet la polymérisation de l'hémoglobine réduite car les résidus valine ont la propriété de s'amarrer aux chaînes adjacentes. Cette polymérisation est considérée comme le principal phénomène responsable des manifestations de la maladie. La polymérisation dépend de la concentration érythrocytaire d'HbS (au moins 50 % comme dans les formes hétérozygotes et jusqu'à 75 % dans les formes homozygotes) mais aussi du niveau d'oxygénation, du pH, et de la concentration d'HbF (qui l'inhibe lorsqu'elle est élevée). La polymérisation modifie la configuration spatiale de l'hémoglobine et entraîne la déformation en faucille des hématies (Figure 2). La réaction de polymérisation est initialement lente puis s'accélère de manière exponentielle. Le temps de transit moyen dans la micro circulation étant plus court que le délai de polymérisation, la majorité des globules rouges ne sont pas atteints par la polymérisation. Cependant, tout ralentissement circulatoire provoquant une équilibration à un niveau de  $PO_2$  bas favorise la polymérisation de l'HbS.

L'occlusion de la micro circulation, responsable des manifestations cliniques est due à la falciformation qui rendrait les hématies moins déformables pour traverser les capillaires. En fait, l'occlusion vasculaire siège au niveau veinulaire. Elle est favorisée par l'adhésion des hématies à l'endothélium, associées également à des leucocytes (Figure 2). La stase favorise la polymérisation et l'extension de l'occlusion à des territoires vasculaires adjacents. La migration extra vasculaire de leucocytes contribue à entretenir une inflammation locale.



**Figure 2 : A : substitution d'un nucléotide du codon et de l'acide glutamique par la valine. B : Polymérisation de HbS en milieu désoxygéné. C : changement de forme des hématies. D : Obstruction micro circulatoire. Adhésion d'un réticulocyte (R) puis d'une cellule falciforme, amas hétéro cellulaire de neutrophiles (N) et d'hématies falciforme (EC = endothélium), NO : diminution de la disponibilité du NO pour la vasodilatation. (d'après 1 et 2).**

#### Gène $\beta^A$ normal et séquence d'acides aminés de HbA

Séquence de nucléotides CTG-ACT-CCT-GAG-GAG-AAG-TCT



Séquence d'acides aminés Leu- Thr- Pro-Glu- Glu-Lys-Ser  
3 6 9

#### Gène $\beta^S$ mutant et séquence d'acides aminés de HbS

Séquences de nucléotides CTG-ACT-CCT-GTG-GAG-AAG-TCT



<u>Séquence d'acides aminés</u>	Leu-Thr-Pro- <u>Val</u> -Glu-Lys-Ser
3	6 9

**Figure 3 : Gène  $\beta$  normal et mutant et résultat sur la séquence d'acides aminés de la chaîne. (A = adénine, C= cytosine, G= guanine, T= thymine, Leu=leucine, Thr=Thréonine, Pro=proline, Glu=Ac. Glutamique, Lys=lysine, Ser=sérine).**

La formation d'hématies falciformes denses par déshydratation irréversible contribue à la genèse de l'anémie et de l'hémolyse. Ce phénomène est dû à des perturbations du transport trans membranaire des cations d'où les tentatives thérapeutiques par des molécules agissant sur ces mécanismes de transport (dipyridamole, L-Arginine, Clotrimazole,...). La déformation irréversible et la déshydratation des hématies sont aggravées par les phénomènes inflammatoires, ce qui expliquerait l'association inflammation, vaso-occlusion et hémolyse accrue observée en cas d'infection.

L'adhésion des cellules falciformes à l'endothélium joue un rôle majeur dans la genèse des phénomènes vaso-occlusifs. Des perturbations de la couche lipidique pariétale jouent un rôle dans l'importance des phénomènes hémolytiques (externalisation excessive de phosphatidylsérine), la présence d'HbF protège les globules rouges de ce phénomène.

Les polynucléaires neutrophiles jouent un rôle important dans la physiopathologie de la maladie. L'augmentation du nombre des leucocytes est un facteur prédictif de gravité et de mortalité ainsi que de syndrome thoracique et d'accident vasculaire cérébral (3, 4, 5, 6).

La fréquence des thromboses s'expliquerait par l'activation chronique des cellules endothéliales et l'action de la thrombine.

### ● **Les Manifestations Cliniques :**

— **Les crises Vasoactives :** Des crises douloureuses dues à des occlusions micro-vasculaires épisodiques sont les manifestations les plus typiques de la maladie. Elles sont favorisées par le ralentissement circulatoire quelle qu'en soit la cause. Elles s'accompagnent de phénomènes inflammatoires locaux et parfois de fièvre. Ces crises affectent des zones de la moelle avec une prédominance au niveau des os longs, du sternum, des côtes, du rachis et du pelvis. Le syndrome mains-pieds est une atteinte des doigts qui s'observe chez l'enfant de moins de trois ans. Ces crises peuvent affecter les vaisseaux mésentériques avec des douleurs abdominales et un arrêt du transit qui ne doivent pas être confondus avec un abdomen aigu chirurgical. Un tiers des patients reste asymptomatique alors que 5 % représente le tiers des admissions hospitalières. La moyenne des épisodes douloureux est de 0,8 par patient et par an (7). Les patients qui ont la plus grande fréquence d'épisodes douloureux ont une espérance de vie plus courte, ce qui tend à démontrer que le stress oxydatif provoqué par les lésions de reperfusion aboutit à une défaillance viscérale rapide (Figure 4) (8).

— **Le syndrome Thoracique aigu (9) :** Ce syndrome est une cause fréquente d'hospitalisation et représente la principale cause de décès chez l'adulte jeune. Sa répétition peut aboutir à l'insuffisance respiratoire chronique et à l'hypertension artérielle pulmonaire.

Ce syndrome se caractérise par l'apparition d'infiltrats occupant au minimum un segment pulmonaire et s'accompagnant fréquemment de fièvre et d'hypoxie. Ce

syndrome peut apparaître chez des patients hospitalisés pour une autre manifestation.

Les facteurs de risque de ce syndrome sont le génotype HBSS, un taux stable et élevé de leucocytes et un taux d'HbF bas.

L'association à ce syndrome de confusion mentale et de signes neurologiques, de douleurs sternales ou d'un infarctus costal ainsi que d'une baisse du taux d'Hb et des plaquettes à moins de  $200\ 000 /\text{cm}^3$  suggère la présence d'une nécrose de la moelle osseuse compliquée d'embolie graisseuse.

L'embolie graisseuse est à l'origine de ce syndrome dans environ 10 % des cas, et l'infection dans environ 30 %.

— **La séquestration Splénique** : Cette complication peut survenir durant les deux à cinq premières années de vie. Elle se traduit par une splénomégalie aiguë avec anémie et hypovolémie pouvant mener au choc hypovolémique et au décès en l'absence de transfusions. Chez les enfants de plus de 2 à 3 ans, la splénectomie est recommandée après la crise car la récurrence s'observe dans plus de la moitié des cas. Chez les patients plus âgés ayant un hypersplénisme, la splénectomie devra être envisagée.

— **Les crises aplastiques** : Au cours des anémies hémolytiques chroniques, l'inhibition temporaire de l'érythropoïèse peut être observée et aboutit à une anémie sévère. Ces épisodes connus sous le nom de crises aplastiques peuvent être responsables d'une décompensation cardiaque ou du décès s'ils ne sont pas reconnus rapidement. L'évolution se fait habituellement vers la récupération spontanée en quelques jours. Les infections à parvovirus B19 sont responsables de la majorité des cas.

— **Les Accidents Vasculaires Cérébraux** : Les accidents vasculaires ischémiques s'observent avec la plus grande fréquence chez les jeunes enfants (2 à 5 ans) homozygotes (HbSS), ayant un taux d'Hb bas, un taux élevé de leucocytes, une pression artérielle systolique augmentée et des antécédents de syndrome thoracique. L'artériopathie frappe les carotides internes, le polygone de Willis et les cérébrales antérieure et moyenne. Un antécédent d'AVC ou d'AIT est favorisant, de même qu'un épisode d'hypoxie. Le risque élevé chez un jumeau suggère une prédisposition génétique. Le traitement et la prévention des récurrences comportent des transfusions (classiquement pendant 5 ans) pour maintenir l'HbS < 30% (+ chélateur du fer), et éventuellement l'hydroxyurée (Hydroxycarbamide ou Hydrea®). Un ralentissement de la circulation cérébrale favorise les AVC et les récurrences, d'où la nécessité de surveiller le doppler trans crânien au moins une fois par an entre 2 et 12 ans chez les enfants HbSS.

A partir de la troisième décennie, les AVC sont le plus souvent hémorragiques.

— **Le Priapisme** : Cette complication de mécanisme incertain peut mener les patients à la chirurgie.

— **L'Evolution et le pronostic** :

Très variables ; certains patients ont peu de manifestations aiguës et mènent une vie quasi normale, d'autres ont des crises fréquentes et une espérance de vie limitée par

des défaillances viscérales apparaissant rapidement comme une insuffisance respiratoire ou rénale chroniques ou une atteinte neurologique.  
Le décès peut survenir au cours d'atteintes aiguës comme un syndrome thoracique, un AVC ou une séquestration splénique.

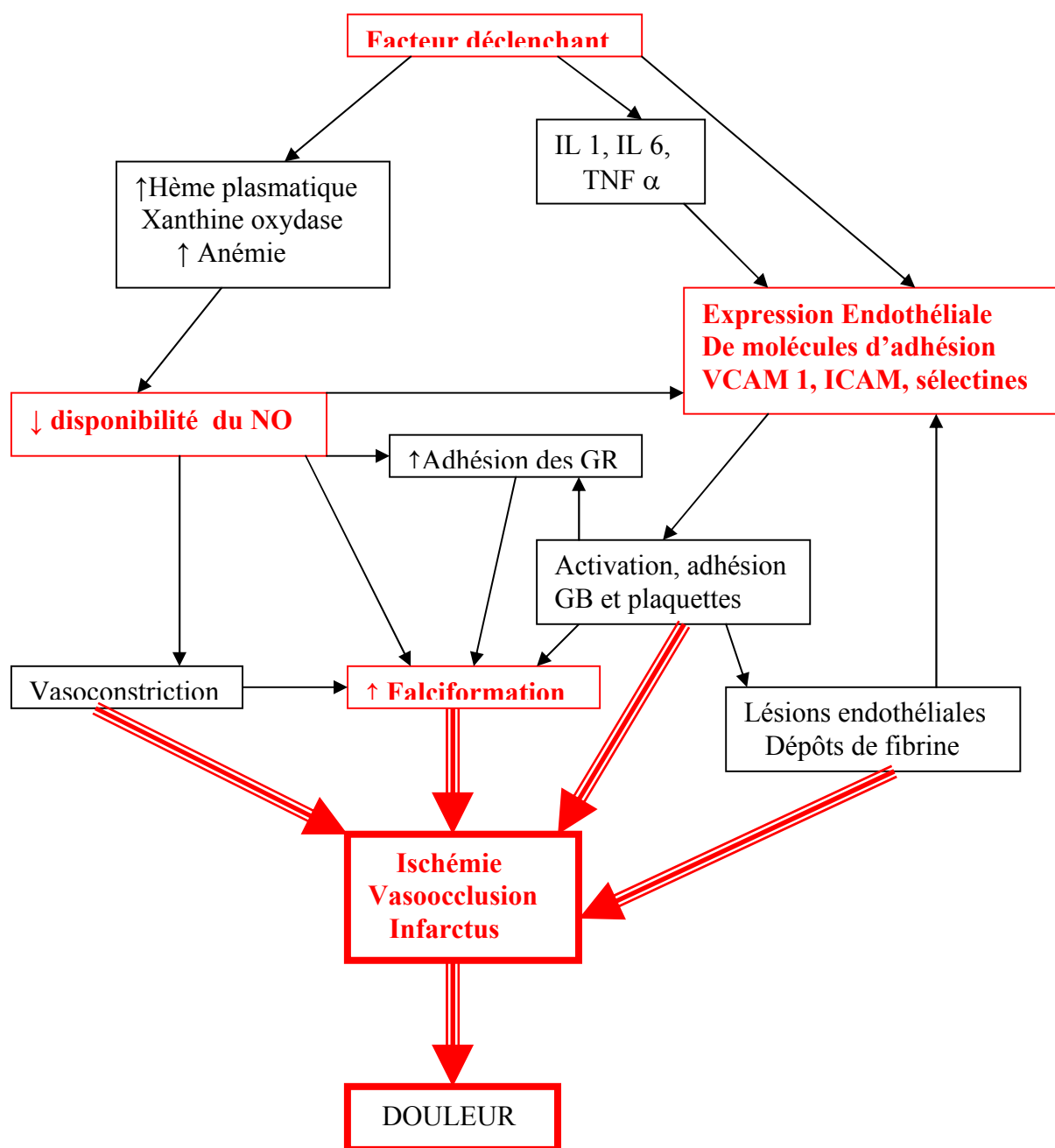


Figure 4 : Physiopathologie des crises vasoocclusives (VACM1 = Vascular Cell Adhesion Molécule 1, ICAM = Inter Cellular Adhesion Molecule) (8).

**Le facteur déclenchant peut être infectieux, chirurgical, voire résulter d'épisodes infra-cliniques d'ischémie-reperfusion microvasculaire.**

**● Les Risques péri opératoires spécifiques liés à la maladie :**

Ces patients sont exposés à des crises douloureuses vasoocclusives et au syndrome aigu thoracique dont la fréquence est accrue par l'acte opératoire. L'allo immunisation est fréquente et expose à des réactions transfusionnelles.

**● Evaluation préopératoire :**

La fréquence des complications est fonction de la maladie et du type de chirurgie pratiquée. Une étude rétrospective descriptive portant sur 1079 interventions et ne tenant pas compte des modalités de prise en charge a montré une fréquence d'évènements en rapport avec la maladie de (10) :

- 0 % pour l'amygdalectomie,
- 2,9 % pour la chirurgie de la hanche,
- 3,9 % pour la myringotomie,
- 7,8 % pour la chirurgie abdominale non obstétricale,
- 16,9 % pour la césarienne et l'hystérectomie,
- 18,6% pour le curetage avec dilatation.

La grossesse est un facteur aggravant mais il est important de s'enquérir de l'histoire de la maladie. Les patients qui ont des crises douloureuses fréquentes et à fortiori des hospitalisations multiples sont plus exposés aux crises péri opératoires. De même, La forme homozygote de la maladie expose d'avantage aux poussées aiguës ainsi que les haplotypes africains alors que l'haplotype Indo-arabe a une évolution clinique moins sévère. L'âge plus élevé expose au risque de décompensation postopératoire d'atteintes viscérales chroniques, pulmonaires, cérébrales ou rénales. L'existence a un stade pré clinique d'une atteinte vasculaire cérébrale, rénale ou pulmonaire n'est pas évident, aussi, il ne faudra pas hésiter à demander un avis neurologique (Doppler ?), doser la créatinine et l'albuminurie, et explorer la fonction respiratoire (PaO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>, ductance au CO). Les examens complémentaires doivent être adaptés à l'histoire et aux constatations cliniques (Tableau II).

<u>Examens</u>	<u>Commentaires</u>
Hématocrite	Habituellement entre 10- 30 %
Urée plasmatique	
Créatinine plasmatique	> 1,5 mg/dL dans 4 – 5 % des cas.
Urines	Hématurie, protéinurie : 12 % des enfants 25 % des adultes.
SpO <sub>2</sub>	Recherche d'une infection urinaire. < 90 % chez 2 – 4 % des patients
Radiographie thoracique	Opacités : 10- 15 % des patients Fibrose pulmonaire Calcifications : rate, moelle, reins, Ostéodystrophie.
Recherche de RAI	Sujets polytransfusés
EFR et GDS	Signes cliniques d'IRC
Imagerie Cérébrale	Si retard psychomoteur ou séquelles d'AVC

## Tableau II : Examens complémentaires pré anesthésiques.

### ● Indication des transfusions péri opératoires :

La transfusion péri opératoire a pour indications la correction de l'anémie, la compensation des pertes hémorragiques et la prévention ou le traitement des manifestations de la maladie.

— **Prévention des complications de la maladie :** Le but des transfusions pré opératoire est de diluer l'hémoglobine S avec du sang normal pour en abaisser le taux et prévenir la survenue de crises vaso-occlusives. En fait, la concentration optimale d'HbS à atteindre n'est pas connue et toutes les études de la littérature ne montrent pas de différence significative dans la fréquence des complications vaso-occlusives péri opératoires avec des transfusions prophylactiques « agressives » (Exanguino transfusion ou apports répétés) ou simples (Hématocrite pré opératoire de 30%). Par contre, les complications transfusionnelles sont plus fréquentes après transfusions « agressives ». De plus, la transfusion de ces patients n'est pas toujours simple à cause des allo-immunisations fréquentes. En fait, lorsque la concentration d'HbS représente moins de 30 % et que l'hématocrite est  $\geq 30$  %, la transfusion préventive n'est pas indiquée. Les allo-immunisations résultent chez ces patients des transfusions fréquentes motivées soit par des épisodes anémiques mal tolérés, soit par le traitement et la prévention de complications comme les AVC, le syndrome thoracique, ou la séquestration splénique.

— **Amélioration du transport d'Oxygène :** Il est difficile de fixer un seuil transfusionnel chez ces patients. Il est fonction des facteurs associés qui peuvent compromettre la délivrance d'oxygène comme l'existence d'un syndrome thoracique aigu ou d'une insuffisance respiratoire chronique. Les sujets HbSS sont souvent porteurs d'une anémie chronique qu'ils tolèrent relativement bien grâce à des mécanismes de compensation comme une élévation du débit cardiaque, une hyperventilation, et un déplacement à droite de la courbe de saturation de l'hémoglobine dû à une élévation du taux de 2-3-DPG intra-érythrocytaire.

### ● L'Oxygénation péri opératoire :

L'hypoxie a été accusée d'être un facteur déclenchant des crises vaso occlusives et des autres complications de la drépanocytose. En fait, aucune étude n'a pu démontrer que l'hypoxie était responsable d'une augmentation des épisodes aigus de la maladie pendant la période péri opératoire. Ces complications s'observent avec la même fréquence chez les patients exempts d'hypoxie. Il est important d'éviter l'hypoxie chez ces patients comme au cours de toute anesthésie, mais il est inutile de maintenir une hyperoxie per opératoire et de prolonger l'administration d'oxygène post opératoire au delà du délai qui serait appliqué à un sujet normal.

### ● L'Hydratation péri opératoire :

Théoriquement, la déshydratation intracellulaire favorise la falciformation en élevant le taux d'hémoglobine intra globulaire. Ce mécanisme démontré in vitro pourrait expliquer certaines lésions rénales car l'hypertonie de la médullaire favoriserait



l'adhésion et la falciformation des hématies à ce niveau (11). En fait, in vivo aucune étude ne démontre qu'une hydratation large diminue les risques d'événement aigu post opératoire. Il faudra éviter un jeûne prolongé pré opératoire en particulier chez l'enfant, mais cette mesure ne s'écarte pas de la pratique habituelle qui consiste à autoriser l'ingestion de liquides clairs jusqu'à deux heures avant l'induction anesthésique chez l'enfant mais aussi chez l'adulte.

### ● **La régulation thermique péri opératoire :**

Les patients atteints de drépanocytose signalent le déclenchement de crises vaso-occlusives à l'occasion d'un refroidissement cutané ou de frissons. Aucune observation clinique n'a démontré le rôle déclenchant de l'hypothermie per opératoire. Des patients drépanocytaires ont été anesthésiés pour des interventions cardiaques ou neurochirurgicales se déroulant en hypothermie sans inconvénient particulier.

La prévention per opératoire de l'hypothermie ne sera pas différente pour ces patients de la population normale.

### ● **L'équilibre acido-basique péri opératoire :**

In vitro, l'acidification plasmatique favorise la déformation des hématies (11). Aucun argument clinique ne démontre cependant le rôle d'une acidose dans le déclenchement de complications de la drépanocytose. L'administration expérimentale de chlorure d'ammonium pendant plusieurs jours a été suivie d'un épisode vaso-occlusif chez un patient, mais des courts épisodes d'acidose sans manifestations cliniques ont également été rapportés. L'alcalinisation par des perfusions de bicarbonate de sodium n'a pas fait la preuve de son effet préventif sur les crises douloureuses post opératoires.

### ● **Quelle technique d'Anesthésie ?**

Aucun protocole particulier n'est à recommander. La pratique de l'anesthésie loco-régionale est possible et ne présente pas de contre-indication en rapport avec la maladie. Certes une étude avait montré un nombre de crises vaso-occlusives post opératoires plus élevé après loco-régionale, mais cette étude englobait les cas d'obstétrique où cette pratique est dominante et où le pourcentage de complications de la maladie est plus élevé en raison de la grossesse (10). D'autres études n'ont pas permis de confirmer ces résultats et ont même montré l'intérêt de l'anesthésie péridurale dans le traitement des crises douloureuses résistantes aux analgésiques habituels (12,13).

### ● **La prise en charge post opératoire :**

La faible fréquence des crises post opératoires au décours de la chirurgie bénigne permet d'effectuer ces interventions en ambulatoire avec les critères d'acceptation et de sortie habituels.

Les crises vaso-occlusives douloureuses doivent être traitées par les analgésiques non morphiniques (paracétamol et AINS) et par la morphine en titration avec un relais par PCA. Lorsque leur localisation le permet, l'analgésie péridurale peut-être

une bonne solution. Les transfusions ne sont pas indiquées dans ce cas. Certains auteurs ont montré une amélioration de la sévérité et de la durée des douleurs grâce à l'administration de PFC (14). D'autres cas cliniques montrent une amélioration des douleurs et des défaillances viscérales après échange plasmatique (15).

L'administration d'oxygène n'améliore pas significativement l'évolution des crises douloureuses. Le syndrome thoracique aigu est une complication fréquente des crises douloureuses dues à un infarctus médullaire avec embolie graisseuse. La surveillance respiratoire doit être attentive au cours des crises douloureuses (9).

Le syndrome thoracique aigu survient en moyenne au troisième jour postopératoire et persiste pendant 8 jours. Dans une série de 604 patients, deux décès ont été observés pour 60 épisodes et sont survenus chez des patients ayant une atteinte pulmonaire préexistante (16). L'administration de NO et de corticoïdes aurait un effet bénéfique (17,18). L'oxygène, la physiothérapie, les broncho-dilatateurs font partie du traitement. Les transfusions sont indiquées dans les formes sévères s'accompagnant d'hypoxie. Le pronostic des épisodes de défaillance respiratoire traités par ventilation artificielle est le plus souvent favorable (9).

### ● **Les situations chirurgicales particulières :**

— **La Cholécystectomie** : La lithiase vésiculaire est fréquente en raison de l'hémolyse chronique et de l'hyperbilirubinémie. Son incidence est estimée à 70 % dans la population adulte. Les crises vaso occlusives aiguës s'observent dans 10 à 20 % des cas en postopératoire. La coelio chirurgie a diminué la durée d'hospitalisation et n'a pas augmenté la fréquence des complications.

— **La chirurgie orthopédique** : Cette chirurgie est relativement fréquente pour drainer des collections osseuses, corriger des déformations musculo-squelettiques acquises ou pour des remplacements articulaires. Les crises vaso occlusives ont une fréquence de 19 % après prothèse de hanche. L'utilisation d'un garrot en chirurgie des membres n'augmente pas la fréquence des crises douloureuses postopératoires. L'embolie graisseuse est une complication grave de la chirurgie osseuse de ces patients.

— **La neurochirurgie** : Les anévrismes intra crâniens sont plus fréquents chez les sujets homozygotes (HbSS). Les hémorragies cérébro-méningées s'observent principalement dans la troisième décennie alors que les AVC ischémiques surviennent chez les enfants et les sujets jeunes. Dans la mesure du possible, le traitement de ces anévrismes intra crâniens se fera par radiologie interventionnelle.

— **La chirurgie cardiaque sous CEC** : La chirurgie cardiaque sous CEC a été pratiquée chez les patients de tous phénotypes (SA, SC, SB, SC). La chirurgie était motivée par une cardiopathie associée et non pas par une manifestation spécifique de la maladie. L'Hypothermie, la cardioplégie froide, le clampage aortique, l'acidose et le bas débit ont été accusés sans preuve d'augmenter le risque de crise douloureuse postopératoire. En fait, les crises vaso-occlusives ont probablement plus de chances d'être déclenchées par l'inflammation postopératoire. Les patients (forme homozygote ou simple trait) porteur d'une prothèse valvulaire n'ont pas un taux d'hémolyse plus élevé que les sujets normaux. Il n'y a pas de recommandation particulière pour la pratique de cette chirurgie chez les patients atteints de drépanocytose.

— **Grossesse et drépanocytose** : Les femmes atteintes de drépanocytose à forme homozygote ont un taux de complications obstétricales plus élevé alors que la

grossesse se déroule habituellement sans complication dans les formes hétérozygotes.

L'avortement spontané, l'accouchement prématuré, le retard de croissance intra utérin sont plus fréquents chez les femmes homozygotes. Les crises douloureuses augmentent de fréquence avec le terme de la grossesse, avec un maximum au troisième trimestre (14 – 19 %). L'analgésie péridurale n'est pas contre indiquée et peut même contribuer au traitement de crises douloureuses survenant pendant le travail. Les transfusions préventives sont contestées, cependant, il est admis de ne pas laisser le taux d'hémoglobine diminuer au dessous de 10 g/dL.

### ● Conclusions et perspectives d'avenir :

L'espérance de vie des patients atteints de la forme homozygote de drépanocytose aux USA est de 42 ans pour les hommes et 48 ans pour les femmes alors que dans les années 60, peu de ces patients atteignaient l'âge adulte (4). De même, la morbi-mortalité péri opératoire atteignait 50 % ce qui est très loin des chiffres actuels. Les progrès sont liés à une meilleure connaissance de la physiopathologie de la maladie qui n'est plus considérée comme la conséquence mécanique de la déformation des hématies mais comme une affection complexe affectant l'endothélium vasculaire et provoquant une véritable vascularite inflammatoire. Les progrès résultent aussi d'une meilleure prise en charge thérapeutique. L'administration d'acide folique réduit l'importance de l'anémie, la prescription de pénicilline et la vaccination diminuent la fréquence des infections à pneumocoques, l'hydroxyurée (Hydrea®) réduit la fréquence des crises douloureuses vasculaires, des accidents pulmonaires et des hospitalisations, les transfusions s'opposent aux crises vaso-occlusives ainsi qu'aux AVC et au dysfonctionnement splénique, les IEC diminuent la protéinurie et ralentissent la progression des lésions rénales. L'inhalation de NO est un traitement prometteur des crises vaso-occlusives (19). Enfin des perspectives d'avenir sont représentées par la greffe de moelle et surtout par la thérapie génique.

### Références

1. MJ Stuart, RL Nagel.  
Sickle-cell Disease.  
Lancet 2004 ; 364 : 1343-1360
2. Steinberg MH.  
Management of Sickle Cell disease.  
N Eng J Med 1999;340: 1021-30.
3. Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CA et al.  
Mortality in sickle Cell Disease.  
N Eng J Med 2000; 342: 83-89.
4. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF et al.  
Mortality in Sickle Cell Disease : life expectancy and risk factors for early death.  
N Eng J Med 1994; 330: 1639-44.
5. Castro O, Brambilla DJ, Thorington B et al.  
The acute chest syndrome in Sickle Cell Disease: incidence and risk factors.  
Blood 1994; 84: 643-49.
6. Kinney TR, Sleeper LA, Wang WC et al.  
Silent Cerebral infarcts in sickle Cell anemia:a risk factors analysis.

- Pediatrics 1999; 103: 640-45.
7. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ.  
Pain in sickle cell disease: rates and risk factors.  
N Eng J Med 1991; 325: 11-16.
  8. Firth PG, Head CA  
Sickle Cell Disease and Anesthesia.  
Anesthesiology 2004; 101: 766-85.
  9. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN et al.  
Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease.  
N Eng J Med 2000; 342: 1855-65.
  10. Koshy M, Weiner SJ, Miller ST et al.  
Surgery and anesthesia in sickle cell disease. Cooperative study of sickle cell diseases.  
Blood 1995; 86: 3676-84.
  11. Bookchin RM, Balazs T, Landau LC.  
Determinants of red cells sickling: Effects of varying pH and of increasing intracellular hemoglobin concentration by osmotic shrinkage.  
J Lab Clin Med 1976; 87:597-616.
  12. Holzmann L, Finn H, Lichtman HC et al.  
Anesthesia in patients with sickle cell disease: a review of 112 cases.  
Anesth Analg 1969;48:566-72.
  13. Yaster M, Tobin JR, Billet C et al.  
Epidural analgesia in the management of severe vaso-occlusive sickle cell crisis.  
Pediatrics 1994; 93:310-5.
  14. Huens ER, Davies SC, Brozovic M.  
Fresh frozen plasma for vaso-occlusive crisis in sickle cell disease.  
Lancet 1981; 1:1310-1.
  15. Gigel EJ, Francis CW.  
Reversal of multiorgan system dysfunction in sickle cell disease with plasma exchange.  
Acta Anaesthesiol Scand 1997; 41:647-50.
  16. Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L et al.  
A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. The preoperative transfusion in sickle cell disease study group.  
N Engl J Med 1995; 333: 206-13.
  17. Sullivan KJ, Goodwin SR, Evangelist L et al.  
Nitric Oxide successfully used to treat acute chest syndrome of sickle cell disease in a young adolescent.  
Crit Care Med 1999; 27: 2763-8.
  18. Bernini JC, Rogers ZR, Sandler ES et al.  
Beneficial effects of intravenous dexamethasone in children with mild to moderate acute chest syndrome complicating sickle cell disease.  
Blood 1998; 92: 3082-9.
  19. Head CA, Brugnara C, Martinez-Ruiz R et al.  
Low concentrations of nitric oxide increase oxygen affinity of sickle erythrocytes in vitro and in vivo.  
J Clin Invest 1997;100:1193-8.

## **La $\beta$ Thalassémie**

Les thalassémies sont des maladies génétiques dues à des anomalies des gènes qui contrôlent la synthèse de l'hémoglobine (1,2). La  $\beta$ -thalassémie est caractérisée par une diminution de la synthèse des chaînes  $\beta$  de la globine. Ces affections sont répandues dans tout le Moyen Orient, le sud et l'est de l'Asie, l'Afrique et les Antilles. Le taux de naissances dans le monde porteuses d'une forme homozygote ou hétérozygote d'anomalie de synthèse de la globine est de 2,4 p 1000 dont 1,96 ont une forme de drépanocytose et 0,44 une forme de thalassémie (incluant  $\alpha$  et  $\beta$ -Thalassémies). L'OMS estime qu'il naît chaque année plus de 100 000 enfants atteints de thalassémie (1,2).

Les anesthésistes sont confrontés à la forme grave de la maladie lorsque ces patients subissent une splénectomie qui fait partie du traitement ou une cholécystectomie pour une lithiase fréquente chez ces patients victimes d'une hyper hémolyse chronique.

### • Les Aspects Cliniques et Biologiques :

#### — La $\beta$ -Thalassémie hétérozygote (ou trait $\beta$ -thalassémique ou thalassémie mineure) :

Ces sujets sont habituellement bien portants. Leur taux d'hémoglobine est normal ou peu diminué (10-13 g/dL), la réticulocytose est normale, le frottis peut montrer anisocytose et poïkilocytose, la microcytose et l'élévation de l'HbA<sub>2</sub> (> 3,5 % en l'absence de carence martiale) sont caractéristiques de l'affection.

La delta-bêta-thalassémie hétérozygote donne le même tableau mais l'augmentation d'HbA<sub>2</sub> manque.

#### — La $\beta$ -Thalassémie Homozygote :

Cette forme de la maladie est celle que l'anesthésiste va rencontrer le plus souvent en particulier pour la splénectomie et la cholécystectomie et parfois pour des interventions osseuses en particulier maxillo-faciales.

##### ○ L'anémie de Cooley :

Elle représente la forme clinique la plus sévère de la  $\beta$ -Thalassémie.

Les signes cliniques apparaissent chez l'enfant entre 1 et 5 ans. L'anémie se traduit par la pâleur de la peau et des muqueuses, associée fréquemment à un ictère conjonctival conséquence de l'hémolyse chronique.

Une hépatosplénomégalie apparaît progressivement et peut devenir importante en l'absence de traitement adéquat.

Une hyperplasie de la face s'installe en l'absence de traitement transfusionnel efficace et se traduit par l'élargissement des malaires, l'aplatissement de la base du nez, un hypertélorisme et la protrusion du maxillaire supérieur ainsi que des déformations mandibulaires.

L'espérance de vie de ces patients atteint 30 à 40 ans avec un traitement bien conduit. Des manifestations endocriniennes peuvent être observées à partir de 12 à 15 ans : Insuffisance thyroïdienne, parathyroïdienne et/ou gonadique, et/ou diabète insulino-dépendant. Les sujets plus âgés peuvent développer une cirrhose hépatique conséquence de la surcharge ferrique et souvent d'une hépatite B ou C post transfusionnelle. La surcharge en fer du myocarde peut provoquer une insuffisance cardiaque et des troubles du rythme et de la conduction qui sont souvent à l'origine du décès des patients (3).

La radiographie du crâne montre un épaississement des os de la voûte avec aspect en « poil de brosse ». Ailleurs on note un aspect d'ostéoporose avec corticales amincies, trabéculations grossières et parfois fractures spontanées.

Le taux d'hémoglobine est souvent inférieur à 7 g/dL, l'anémie est hypochrome et microcytaire avec une réticulocytose voisine de 100 000/cm<sup>3</sup>. Une érythroblastose élevée d'environ 100 000/cm<sup>3</sup> est présente et la moelle est riche en érythroblastes.

L'électrophorèse de l'hémoglobine fait le diagnostic de  $\beta$ -thalassémie. Le pourcentage d'HbF est augmenté et il y a présence ( $\beta^+$ -thalassémie) ou absence ( $\beta^0$ -thalassémie) d'hémoglobine A. L'hémoglobine A<sub>2</sub> est normale ou parfois élevée. La bilirubinémie est augmentée. L'hypersidérémie est constante.

○ La Thalassémie intermédiaire :

Ce terme désigne les formes atténuées de  $\beta$ -thalassémie homozygote (10 à 15 % des cas) ainsi que les formes peu graves de E- $\beta$ -Thalassémie.

L'anémie y est moins importante et bien tolérée, avec un taux d'hémoglobine supérieur à 8 g/dL, la croissance est normale, la puberté retardée mais complète. La splénomégalie est habituelle et peut évoluer vers l'hypersplénisme avec anémie et/ou leucopénie et/ou thrombopénie et rendre les transfusions nécessaires. Dans ce cas la splénectomie sera indiquée.

Certaines formes de E- $\beta$ -Thalassémie peuvent être sévères et réaliser le même tableau que l'anémie de Cooley.

### ● **Les mécanismes physiopathologiques :**

#### — **L'anémie :**

- elle apparaît après la disparition de l'HbF (6 à 12 mois).
- L'érythropoïèse est inefficace car l'accumulation de chaînes  $\alpha$  détruit les érythroblastes médullaires.
- L'hyper hémolyse contribue à l'anémie.

#### — **Les déformations osseuses :**

L'anémie provoque l'hypersécrétion d'érythropoïétine qui stimule la formation d'érythroblastes. L'expansion du secteur érythroblastique médullaire entraîne les déformations des os qui participent à l'hématopoïèse (os plats du crâne, malaies, maxillaires, mandibule...) et une ostéoporose. Il existe aussi une érythroblastose sanguine (100 000/mm<sup>3</sup>) et des foyers extra médullaires d'hématopoïèse (thoraciques, para-vertébraux).

#### — **La Splénomégalie et l'Hépatomégalie :**

plusieurs facteurs s'associent :

- Hyper hémolyse et hyperplasie du système des phagocytes mononucléés (système réticulo-endothélial).
- Erythropoïèse ectopique
- Engorgement hépatique et splénique par des cellules thalassémiques
- Cirrhose chez les patients plus âgés (Fer  $\pm$  hépatite) avec hypertension portale.

L'hypersplénisme associe une grosse rate à une anémie  $\pm$  une leucopénie  $\pm$  une thrombopénie régressant après splénectomie. Un patient dont les besoins transfusionnels sont supérieurs à 200 ml/kg/an en l'absence d'allo-immunisation, constitue une indication de splénectomie.

### — La surcharge en Fer :

Elle a deux causes :

- L'augmentation de l'absorption intestinale du fer. L'hépcidine est un petit peptide qui inhibe l'absorption digestive du fer. Son taux augmente lorsque les réserves en fer augmentent. Dans la Thalassémie, son taux reste anormalement bas. Une ferritinémie > 1000 ng/ml en l'absence d'altération hépatique traduit une surcharge en fer.
- Le fer apporté par les transfusions qui représente 750 mg/litre de concentré globulaire, soit 0,75 à 1 g/kg de fer en 10 à 12 ans pour un volume de transfusion de 150 à 200 ml/kg/an.

Le fer s'accumule dans le foie, les glandes endocrines et les cellules myocardiques, provoquant hépatite chronique, insuffisance cardiaque et insuffisances hormonales.

### ● Les traitements suivis par les patients :

Trois mesures résument le traitement actuel :

#### — La transfusion :

- son but est de réduire l'anémie ( $Hb \geq 10$  g/dL) et d'éviter les autres manifestations comme les déformations et le retard staturo-pondéral.
- Les patients sont transfusés avec du sang déleucocyté et phénotypé (ABO Rh, Kell, Kidd et Duffy). La Quantité est de 15 ml/kg/ 3 semaines ou 20 ml/kg/ 4 semaines.
- Les complications : la surcharge en fer (couleur gris métallique de la peau, ferritine > 1000 ng/ml) ; l'Allo-immunisation (50% système Rh, 30% anti-Kell) ; les infections bactériennes et virales (HBS, HBC, HIV).

#### — Les Chélateurs du Fer :

La déféroxamine (Desferal<sup>®</sup>) par voie parentérale ou la déféripone (Ferriprox<sup>®</sup>) par voie orale (ou récemment des essais associant les deux molécules).

Les complications de la déféroxamine sont les douleurs au point d'injection, le prurit, les réactions anaphylactoïdes et des lésions oculaires et auditives. Pour la déféripone : arthralgies, arthrites, agranulocytose.

#### — La Splénectomie :

Indiquée quand le volume des transfusions dépasse 200 ml/kg/an pour un taux moyen d'hémoglobine de 12 g/dL.

La transplantation médullaire est pratiquée dans certains cas par des équipes qui en ont l'expérience.

### ● Les problèmes anesthésiques :

Ces sujets sont souvent anesthésiés à l'occasion d'une splénectomie qui est motivée par l'existence d'un hypersplénisme. L'intervention par coeliochirurgie n'est pas toujours possible lorsque la splénomégalie est très importante. La cholécystectomie est fréquente car la lithiase biliaire complique souvent l'hyper hémolyse.

Ces patients peuvent également être opérés pour leur dysmorphie crânio-faciale ou à l'occasion d'une fracture spontanée.

#### — Les problèmes de voies aériennes :

Les anomalies morphologiques des os de la face et du crâne peuvent rendre l'intubation difficile ou impossible. L'examen en vue de l'intubation devra être soigneux, en particulier la possibilité d'intubation nasale devra être vérifiée et des radiographies pourront compléter l'examen clinique (4,5).

#### — L'anémie :

L'anémie est souvent importante chez les patients proposés pour une splénectomie et les transfusions préopératoires peu efficaces en cas d'hypersplénisme majeur(6). Le patient doit être transfusé avec des concentrés déleucocytés, phénotypés et compatibles, aussi faut-il prévoir avec la banque du sang de réserver un certain nombre de concentrés compatibles.

#### — Les troubles de l'Hémostase :

L'hypersplénisme peut induire une thrombopénie qui devra être corrigée le jour de l'intervention par des transfusions plaquettaires si leur taux est  $\leq 50\ 000$  /mm<sup>3</sup> ou s'il existe une tendance hémorragique nette lors de l'incision chirurgicale.

En postopératoire de la splénectomie, il existe au contraire une hyper coagulabilité (1,2) et le patient devra être placé sous anticoagulants à dose efficace.

#### — Le risque Infectieux :

L'hypersplénisme peut s'accompagner d'une leucopénie favorisant l'infection périopératoire. Le patient devra recevoir une antibiothérapie prophylactique par pénicilline ou céphalosporine. En cas de splénectomie, la vaccination anti-pneumococcique est systématique.

#### — Les complications Viscérales :

A partir de la deuxième décade, les complications viscérales peuvent être présentes s'il existe une surcharge en fer chez les patients abondamment transfusés et ayant une mauvaise adhésion au traitement chélateur. La surcharge en fer entraîne des complications viscérales au bout de 10 à 15 ans de transfusions chez des patients ayant une ferritinémie entre 1000 et 3000 ng/ml et plus rapidement si la concentration dépasse 5000 à 7000 ng/ml.

L'examen préopératoire devra rechercher les manifestations endocriniennes (hypothyroïdie, Hypoparathyroïdie, Diabète, hypogonadisme), une hépatite chronique ou une cirrhose. L'atteinte cardiaque suspectée cliniquement devra être confirmée par une étude du rythme et de la conduction (ECG) et par une Echographie Doppler (7).

#### ● Le protocole d'Anesthésie :

- L'anesthésie loco régionale n'a pas d'indications compte tenu du type d'interventions les plus souvent pratiquées et des troubles fréquents de l'hémostase.
- L'anesthésie générale peut rencontrer un problème difficile de voies aériennes pouvant mener à des solutions inhabituelles (5).
- L'anesthésie devra respecter l'équilibre hémodynamique car toute diminution du débit cardiaque risque de compromettre la délivrance d'oxygène tissulaire (7,8). Il faudra s'efforcer de maintenir une post charge basse et ne pas hésiter à transfuser des concentrés globulaires pour augmenter la pré charge. Si le patient a une fonction Ventriculaire gauche compromise (7), il sera préférable de la surveiller la PVC. Le risque d'hémorragie peropératoire (splénectomie) justifie



la surveillance continue de la pression artérielle par voie sanglante. Enfin, le débit cardiaque peut être surveillé par Echo-Doppler trans œsophagien. Il ne faut pas hésiter à demander des dosages de la Lactatémie pour dépister une hypoxie tissulaire.

- L'antibioprophylaxie fera appel à une pénicilline ou une céphalosporine et sera poursuivie en postopératoire (24 à 48 heures) en cas de splénectomie chez un patient neutropénique.
- En cas de splénectomie, le patient sera vacciné contre le pneumocoque en préopératoire.
- En préopératoire, des concentrés globulaires déleucocytés et compatibilisés seront réservés (au moins cinq et en fonction du degré d'anémie).
- Un ou deux concentrés plaquettaires seront transfusés au moment de l'induction si le taux de plaquettes est < 50 000 ou s'il existe une tendance hémorragique nette (et avant la pose éventuelle d'un cathéter central).

### ● Les suites opératoires :

Les points importants :

- Poursuite de l'antibiothérapie si leucopénie ou splénectomie.
- Prévention des thromboses car état d'hyper coagulation : HBPM
- Surveillance de la numération formule et des plaquettes
- Surveillance clinique et monitoring afin de dépister et traiter d'éventuelles défaillances viscérales (foie, cœur, diabète...)

### ● Conclusions :

Les progrès de la thérapeutique hématologique ont allongé l'espérance de vie de ces patients, cependant les formes homozygotes de la  $\beta$ -thalassémie restent graves et l'anesthésiste doit rechercher les complications viscérales qui augmentent le risque chirurgical de ces patients souvent opérés pour splénectomie, cholécystectomie ou chirurgie maxillo-faciale.

### Références

1. Rund D, Rachmilewitz E.  
 $\beta$ -Thalassaemia  
N Engl J Med 2005; 353: 1135-46.
2. Girot R.
3. La bêta-thalassémie.  
Encyclopédie Orphanet octobre 2003. <http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-betatha.pdf>
4. Orr D.  
Difficult Intubation : A Hazard in Thalassaemia. A case report.  
Br J Anaesth 1967; 39,585-6.
5. Mak PHK, Ooi RGB.  
Submental intubation in a patient with beta-thalassaemia major undergoing elective maxillary and mandibular osteotomies.  
Br J Anaesth 2002;88: 288-91.
6. Kitoh T, Tanaka S, Ono K et al.  
Anesthetic management of a patient with  $\beta$ -thalassaemia intermedia undergoing splenectomy: a case report.  
J Anesth 2005; 19: 252-6.

7. Vaccari M, Crepaz R, Fortini M et al.

Left ventricular remodeling, systolic function, and diastolic function in young adults with  $\beta$ -thalassemia intermedia : A Doppler Echocardiography study.

Chest 2002; 121: 506-12.

8. Duke M, Abelmann W.

The Hemodynamic response to chronic anemia.

Circulation 1969; 39: 503-15.

**Mai 2006**

