

ANESTHESIE ET DREPANOCYTOSE

15^{ème} CONGRES ICAR, NOVEMBRE 2008, LYON

Dr. Mathieu SCHOEFFLER, Département d'anesthésie et réanimation,
Hôpital de la CROIX-ROUSSE, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France.

INTRODUCTION :

La drépanocytose (anémie falciforme ou sickle cell disease) est une des pathologies d'origine génétique les plus fréquentes. Autosomique récessive, elle touche la chaîne de bêta de l'hémoglobine et est responsable de modifications structurales et conformationnelles des hématies et donc de troubles rhéologiques majeurs au niveau de la microcirculation. Ces modifications étant favorisées par des facteurs tels que hypoxémie, acidose, hypo volémie ou hypothermie. L'hémolyse induite par ces processus est responsable d'anémies profondes et chroniques. Les occlusions vasculaires et troubles micro-circulatoires génèrent progressivement des atteintes multi-viscérales par destruction parenchymateuses et fibroses cicatricielles grevant sévèrement le pronostic fonctionnel et vital des patients. L'évolution de cette maladie se fait par poussées vaso-occlusives successives de gravités variables avec au maximum un tableau de syndrome thoracique aigu dont la mortalité peut atteindre 40 %. La prise en charge anesthésique de ces patients est complexe [1] et doit tenir compte des conséquences physiopathologiques de la maladie et prévenir la survenue de crises vaso-occlusives. Le traitement de ces crises passe par la maîtrise des facteurs déclenchants (sepsis, hypoxie, acidose...), par une oxygénothérapie, un traitement antalgique adapté et une stratégie transfusionnelle agressive voire une exsanguino-transfusion.

DEFINITION et EPIDEMIOLOGIE :

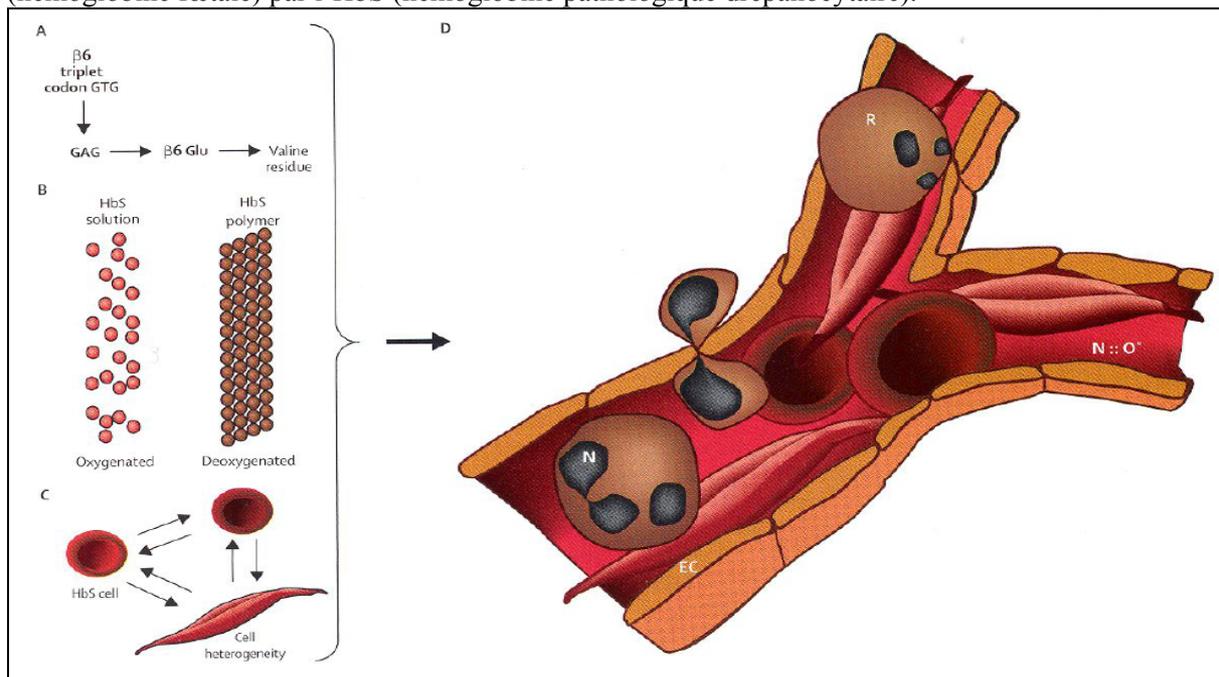
1. **Définition** : La drépanocytose ou anémie falciforme est une maladie génétique, autosomique récessive, due à une mutation unique, ponctuelle, du 6^{ème} codon du gène de la bêta globine, situé sur le chromosome 11, responsable d'une substitution d'un seul acide aminé dans la chaîne de globine (glutamate => valine) [2]. Cette mutation est responsable d'une modification structurale et fonctionnelle de l'hémoglobine (changement de conformation, polymérisation et modification des propriétés de transport de l'oxygène) [3, 4]. Il en résulte des anomalies de structure et de forme des globules rouges (en forme de croissant ou de faucille, d'où le nom) et une hémolyse accélérée aboutissant à une anémie chronique et à des occlusions vasculaires responsables des symptômes et des séquelles de la maladie [5]. Cependant, la drépanocytose constitue un avantage phylogénétique en entraînant une certaine résistance à l'infection par VIH et par plasmodium et surtout une moindre gravité des crises de paludisme.
2. **Epidémiologie** : La drépanocytose est la maladie génétique la plus répandue à travers le monde, trois fois plus fréquente que la mucoviscidose [6]. Sa prévalence varie selon les régions et les populations, avec une grande hétérogénéité [7]. Elle touche principalement les populations noires sub-sahariennes avec quelques foyers autour du bassin méditerranéen, au Moyen Orient, en Amérique du sud et en Inde. L'incidence globale (1/1200 naissances) variant de 1/65 naissances en Afrique noire à 1/3500 naissances en France (soit 220 à 250 nouveau-nés drépanocytaires dépistés chaque année dont 90 dans les DOM). En pratique, il faut compter environ 5000 drépanocytaires vivant en France dont la moitié est en région parisienne, en sachant qu'il existe un dépistage systématique à la naissance des nouveau-nés à risque [8, 9]. L'espérance de vie des individus drépanocytaires, bien qu'en nette amélioration ces dernières années, grâce à une prise en

charge précoce (grâce au dépistage néo-natal des populations à risque) [10] et optimisée, reste nettement inférieure à la moyenne nationale. En 1994, elle n'était que de 45 ans.

3. **Mortalité** : La mortalité de la drépanocytose est d'environ 10 % durant les 20 premières années de la vie avec un pic entre 1 et 5 ans [11, 12]. La fréquence décroît ensuite progressivement jusqu'à la fin de l'adolescence. Puis le risque ré-augmente après l'âge de 20. La mortalité dans la première tranche d'âge est principalement le fait des infections et de phénomènes de séquestration splénique. L'enfant plus âgé est victime d'accident vasculaire cérébral. L'âge moyen de décès, en 1994, était de 42 ans pour les hommes homozygotes pour le gène de l'hémoglobine S (HbSS) et de 48 ans pour les femmes HbSS. La cause retrouvée de mortalité était, dans cette étude, une insuffisance organique et majoritairement une insuffisance rénale dans 18 % des cas, un syndrome thoracique aigu (STA) dans 14 % et 10 % surviennent lors d'un épisode aigu douloureux. La mortalité péri-opératoire est comparable à la mortalité liée aux accidents vasculaires cérébraux ou aux infections : environ 7 %.

PHYSIOPATHOLOGIE :

La substitution de l'acide aminé glutamate par une valine, due à la mutation génétique ponctuelle du 6^{ème} codon en 11 p 11-5 sur le chromosome 11, est responsable d'une modification de la polarité et des propriétés électrostatiques de la surface de la molécule de bêta globine, appelée HbS. Ceci induit des anomalies de structure et de conformation de la chaîne responsables de phénomènes supra moléculaires de polymérisation des chaînes de globines dans certaines conditions physico-chimiques (baisse de la pression partielle en oxygène). Il en résulte une déformation et une fragilisation du globule rouge, modifiant les propriétés rhéologiques et la durée de vie de ces cellules, responsables des phénomènes d'occlusions vasculaires au niveau des microcirculations des différents organes, d'ischémies tissulaires et d'hémolyse [13-15]. Ces anomalies ne s'expriment que chez les individus homozygotes pour le gène HbS (drépanocytose homozygote) ou lorsqu'un allèle HbS est associé à un autre allèle pathologique comme un allèle porteur de bêta thalassémie Hb β thal (drépanocytose hétérozygote SC ou SE). De même, la présence d'hémoglobines fœtales (dont la synthèse dépend de gènes différents et dont les chaînes de globines ne sont pas altérées) qui reste fonctionnelle, réduit l'expression microbiologique et clinique de la drépanocytose. Ceci explique que les manifestations cliniques ne surviennent qu'après le 4^{ème} mois de vie, lors du remplacement progressif de l'HbF (hémoglobine fœtale) par l'HbS (hémoglobine pathologique drépanocytaire).



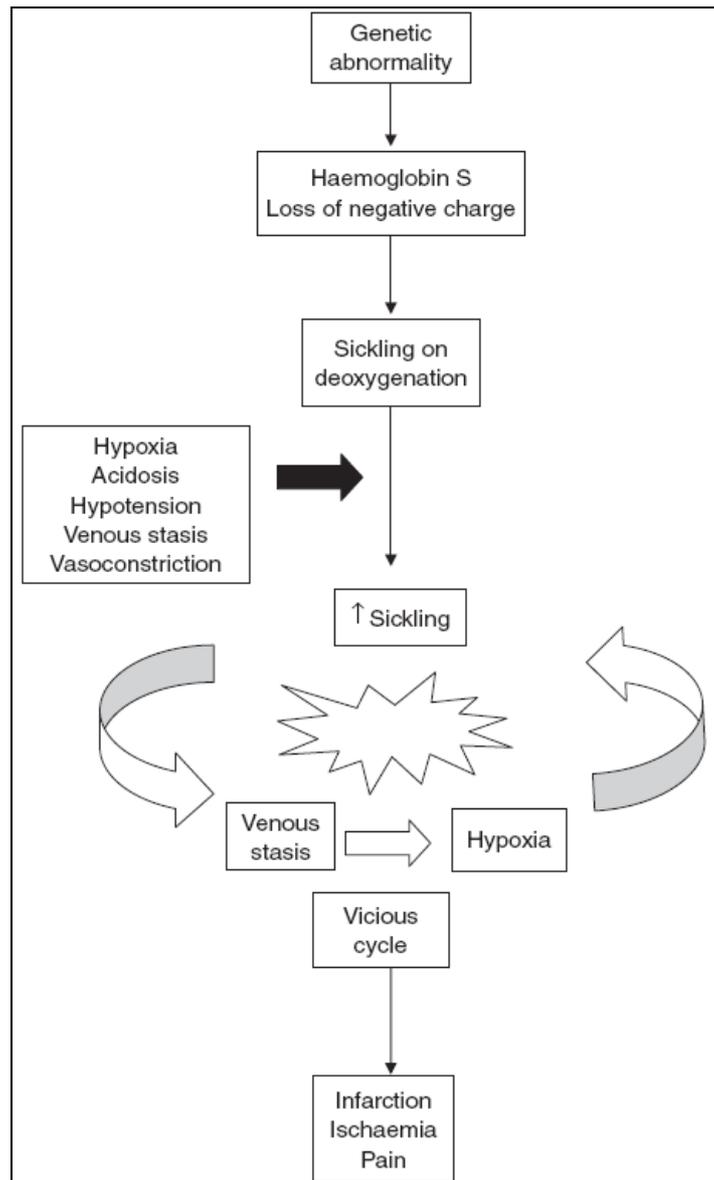
Mécanismes physiopathologiques de l'occlusion vasculaire dans la drépanocytose [16]

Les conséquences physiopathologiques des modifications conformationnelles de l'hémoglobine drépanocytaire sont multiples :

1. **Diminution de la solubilité des molécules d'HbS** : Lorsque la pression partielle en oxygène diminue, l'hémoglobine change de conformation devenant de la désoxy-hémoglobine. Cette forme moléculaire de l'HbS polymérise dans le globule rouge, formant des filaments plus ou moins organisés constituant le phénomène de gélification de l'hémoglobine. La généralisation et la progression de ce processus initialement réversible, conduit à la formation d'un réseau rigide dans le globule rouge qui perd sa souplesse et sa déformabilité, devient plus fragile et prend sa forme caractéristique de drépanocyte capable de s'accumuler et d'obstruer les capillaires. Ces occlusions micro-vasculaires, favorisées par un ralentissement du flux sanguin capillaire, constituent l'élément physiopathologique de base, responsable de la majeure partie de la symptomatologie clinique.
2. **Diminution in vivo de l'affinité de l'HbS pour l'oxygène** : La diminution de l'affinité de l'HbS pour l'oxygène implique une déviation vers la droite de la courbe de dissociation de l'Hb. La diminution du pH, phénomène physiologique au niveau des capillaires, et l'élévation de la température majorent également ce processus. Si cette élévation de la P50 de l'hémoglobine facilite la délivrance de l'oxygène au niveau des tissus périphériques, mécanisme compensatoire intéressant dans le cadre de l'anémie chronique, elle augmente la proportion d'HbS réduite (désoxy-hémoglobine S) et donc la probabilité de polymérisation. L'HbF au contraire présente une forte affinité pour l'oxygène, et compense en partie ces anomalies pendant les premiers mois de vie.
3. **Auto amplification** : La polymérisation de l'HbS dans le GR est responsable d'une série de modifications cellulaires telles que des modifications des flux hydriques et électrolytiques transmembranaires créant localement un microenvironnement et la genèse d'un cycle d'auto-oxydation de l'HbS. L'ensemble entraîne un remodelage complexe de l'architecture membranaire modifiant les interactions du GR avec son environnement (protéines de la coagulation, immunoglobulines, cellules immunocompétentes et endothéliales). Les cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL1, IL6) et le monoxyde d'azote (NO) semblent également impliqués dans ce processus complexe. D'autre part, il semble que les drépanocytes contiennent de l'HbS gélifiée même à des saturations d'oxygène élevées de type artériel, ce qui réduit considérablement le délai nécessaire à la polymérisation dans les territoires capillaires.
4. **Occlusions micro-vasculaires** : Cette obstruction capillaire par les drépanocytes est visualisée en microscopie au niveau du lit capillaire unguéal. Les globules rouges déformés (SSGR) adhèrent à l'endothélium, obstruent le capillaire et constituent en quelque sorte un piège pour les autres SSGR, complétant ainsi l'occlusion du vaisseau. De plus, les capacités d'adhésion des SSGR à l'endothélium micro vasculaire sont anormalement élevées aussi bien in vitro que in vivo. Cette hyper adhésivité, en partie liée à des phénomènes d'activation cellulaire, s'auto-entretiennent et s'observent aussi bien au niveau des capillaires qu'au niveau de l'endothélium des vaisseaux de plus gros calibres (artères et veines), expliquant certains des signes cliniques observés au cours d'une crise. Ces phénomènes d'adhésion s'associent avec une part de dysfonction endothéliale et d'une hyperplasie intimale [17, 18].
5. **Hyperplasie vasculaire intimale** : L'hyperplasie intimale seule ou associée à un événement thrombogène est actuellement reconnue comme un mécanisme déterminant, dans les occlusions vasculaires observées chez le drépanocytaire, principalement au niveau des artères mais également au niveau splénique et pulmonaire. Cette hyperplasie (prolifération de cellules musculaires lisses et de fibroblastes) pourrait être la réponse vasculaire à l'agression chimique, mécanique ou cellulaire de l'endothélium, conduisant à la formation de sténoses segmentaires favorisant des phénomènes d'occlusion vasculaire, de thrombose ou de ralentissement du flux sanguin.
6. **Thrombose** : La drépanocytose génère un état pro-thrombogène, pro-coagulant et anti-fibrinolytique avec une activation et une altération de l'endothélium, une diminution de l'antithrombine III, de la protéine C et de la protéine S, une activation plaquettaire et une augmentation du taux du facteur von Willebrand. Ces phénomènes favorisent l'occlusion vasculaire et les micro-emboles, impliqués dans les accidents vasculaires cérébraux et les

accidents pulmonaires et sont impliqués non seulement dans les accidents aigus mais aussi dans l'évolution chronique de la maladie [19]. Ces complications thromboemboliques sont particulièrement fréquentes et graves chez la femme enceinte HbSS.

7. **Infarctus osseux et embolies graisseuses** : Les infarctus osseux survenant lors des crises vaso-occlusives peuvent entraîner des embolies graisseuses ayant un rôle important dans la genèse des accidents ischémiques aux niveaux cérébral, pulmonaire, coronaire et rénal.
8. **Anomalies de la vasomotricité** : Les sujets HbSS présentent, au repos et à l'exercice, des résistances périphériques plus basses, associées à une hypo-réactivité sympathique. L'origine de cette diminution des résistances périphériques pourrait impliquer des médiateurs vaso-relaxants d'origine endothéliale tels que le NO, les prostaglandines...



DIAGNOSTIC :

A - Clinique :

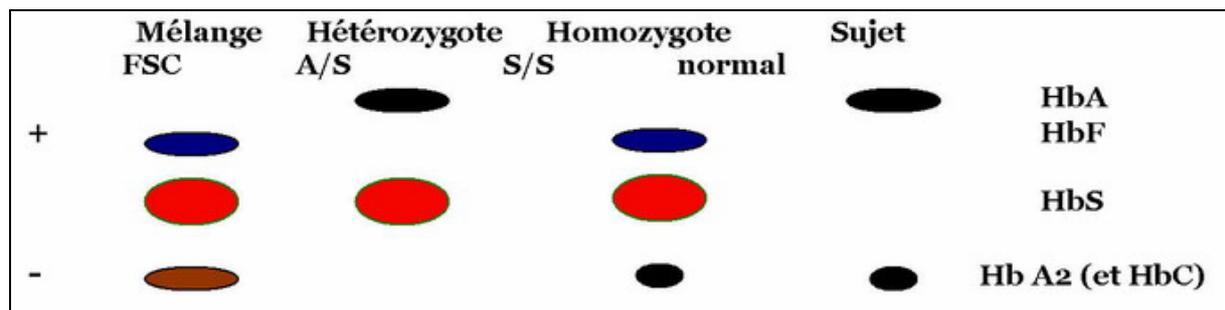
L'expression clinique et les manifestations somatiques de la drépanocytose sont liées aux propriétés physico-chimiques de l'hémoglobine S et ne sont pas les mêmes à tous les âges de la vie. Ainsi, avant l'âge de 3 mois, l'hémoglobine S n'est pas encore exprimée et l'hémoglobine fœtale (HbF) est la forme prépondérante dans les hématies, assurant fonction et conformation normale. Cet effet protecteur de l'HbF rend le nouveau-né asymptomatique. Après l'âge de 3 mois, le remplacement progressif de HbF par l'hémoglobine adulte porteuse de la mutation S correspond à l'apparition des premiers signes cliniques de la drépanocytose.

1. **De trois mois à cinq ans** : À partir du 4^e mois vont apparaître les manifestations prédominantes durant les cinq premières années de vie : anémie, infections et crises vaso-occlusives (CVO).
 - a. **Anémie** : Normochrome, normocytaire et régénérative, l'anémie, apparaissant dès l'âge de 4 mois, est liée à la réduction de la durée de vie des hématies drépanocytaires et à une augmentation des phénomènes d'hémolyse. Une splénomégalie se développe progressivement, majorant l'hémolyse et responsable de séquestrations spléniques aiguës (collapsus, anémie et hypovolémie aiguë avec splénomégalie douloureuse) complication redoutable entre 6 mois et 5 ans. Au delà de 6 ou 7 ans, la splénomégalie régresse spontanément mais l'indication de splénectomie n'est pas rare avant 5 ans.
 - b. **Sepsis et infections** : Il existe une vulnérabilité particulière aux infections notamment aux germes encapsulés. Ce phénomène est lié à une dysfonction splénique dès la première enfance voire à un asplénisme fonctionnel (infarctus répétés). Les sepsis sont fréquents et graves surtout chez les jeunes enfants n'ayant pas encore acquis d'immunité spécifique. Les infections aiguës à pneumocoques sont classiques, souvent brutales, diffuses (poumons, méninges et sang) et graves. Les risques d'infection à staphylocoque ou à Haemophilus influenzae sont également augmentés. Par ailleurs l'infection, source potentielle de fièvre, d'acidose métabolique voire de déshydratation, favorise la polymérisation de l'HbS et donc la survenue de crises vaso-occlusives. Cette fragilité justifie des mesures préventives spécifiques telles qu'antibioprophylaxie continue par pénicilline et vaccinations anti-pneumococcique et anti-haemophilus.
 - c. **Crises vaso-occlusives** : Elles sont les manifestations les plus fréquentes de la maladie drépanocytaire et de l'obstruction micro-vasculaire et capillaire par les GRSS non déformables. La dactylite aiguë [20] ou syndrome pied-main (atteinte inflammatoire des extrémités) souvent fébrile est une forme classique et fréquente chez le jeune enfant, liée aux conditions particulièrement propices au niveau de la vascularisation distale. Les autres organes principalement atteints par les crises vaso-occlusives sont : la rate, les métaphyses des os longs et le parenchyme pulmonaire voire des ganglions mésentériques responsables de crises douloureuses abdominales pseudo-chirurgicales.
2. **De l'âge de cinq ans à l'adolescence** :
 - a. **Crises vaso-occlusives** : Les CVO hyperalgiques multifocales sont les premières complications avec une symptomatologie principalement osseuse (ischémique et/ou infectieuse par ostéomyélite), neurologique (AVC) et pulmonaire (infarctus) pouvant mettre en jeu le pronostic vital. La fréquence et la gravité des CVO conditionnent le pronostic fonctionnel de chaque organe (atteintes dégénératives débutantes).
 - b. **Autres atteintes** : Aux CVO s'associent un asplénisme quasi-constant, une anémie chronique (responsable d'une hyper-kinésie cardio-vasculaire voire d'une myocardopathie dilatée), un ictère hémolytique et des lithiases biliaires.

- c. **Priapisme** : Le priapisme est une autre complication fréquente dont le traitement est une urgence d'autant que les séquelles fonctionnelles peuvent être dramatiques [21]. Le recours à la chirurgie est fréquent.
 - d. **Conséquences** : D'autre part, la croissance staturo-pondérale est ralentie et il existe fréquemment un retard pubertaire surtout chez le garçon. La prise en charge psychologique est indispensable, surtout à l'adolescence, étant donné le caractère chronique de cette pathologie et la nécessité d'un suivi continu.
3. **Âge adulte** : L'accumulation des lésions ischémiques, dues aux crises vaso-occlusives, et les séquelles de ces infarctus itératifs vont entraîner, progressivement, une atteinte viscérale dégénérative et une insuffisance fonctionnelle au niveau de chaque organe conditionnant la prise en charge et la qualité de vie des patients HbSS. En effet, à l'âge adulte, les crises aiguës hémolytiques et les complications infectieuses sont plus rares et la prise en charge des patients est surtout celle des atteintes organiques séquellaires et dégénératives (osseuses, oculaires et cutanées notamment) pour lesquelles la chirurgie est fréquemment indiquée. Le syndrome pulmonaire aigu reste la principale cause de morbidité et de mortalité à cet âge. Les ostéomyélites et infections urinaires (femme enceinte ++++) et plus rarement les méningites, septicémies et infections intestinales sont responsables d'une grande part des complications évolutives de la maladie.

B - Biologique :

Le diagnostic biologique de drépanocytose repose sur un examen clé : l'électrophorèse de l'hémoglobine [22, 23], qui révèle la présence d'hémoglobine S (seule si le patient est homozygote).



Electrophorèse de l'hémoglobine : diagnostic de la drépanocytose homozygote (forme SS) [22]

Les autres éléments et analyses biologiques permettent d'une part de suspecter le diagnostic et d'autre part d'évaluer la gravité et le retentissement organique de la drépanocytose :

- **Hémogramme** : Anémie microcytaire régénérative (réticulocytose élevée) parfois associée à une hyper leucocytose lors de CVO voire de thrombopénie par hypersplénisme. L'analyse sur lame d'un frottis sanguin permet de voir, en crise, des drépanocytes, hématies falciformés.
- **Hémolyse** : constante avec une haptoglobine effondrée, une hyper bilirubinémie notamment sous forme libre, une élévation des LDH. En dehors d'allo-immunisations post transfusionnelles, le test de Coombs est négatif.
- **Ionogramme sanguin** : à la recherche de conséquences notamment rénales (insuffisance rénale, troubles hydro-électrolytiques...).
- **Tests urinaires** : à la recherche de séquelles d'infarctus rénal (hématurie et/ou protéinurie voire syndrome néphrotique).

Le test de falciformation n'est plus utilisé.

La biologie moléculaire et la génétique permettent de caractériser l'anomalie et le type de drépanocytose (forme hétérozygote mixte avec Bêta-thalassémie par exemple) ou forme homozygote.

COMPLICATIONS EVOLUTIVES DE LA DREPANOCYTOSE :

Les conséquences des occlusions vasculaires et des atteintes de la micro-circulation engendrées par les troubles rhéologiques et inflammatoires de la drépanocytose peuvent toucher tous les organes et aboutissent, à terme, à une véritable destruction parenchymateuse, obérant la fonction organique.

1. **Crises vaso-occlusives** : Les crises vaso-occlusives sont des crises douloureuses dues à des occlusions micro-vasculaires épisodiques, favorisées par un ralentissement circulatoire et accompagnées de phénomènes inflammatoires locaux et de réactions endothéliales. Ces crises affectent souvent des zones à vascularisation terminale comme la moelle osseuse des os longs (responsables des conséquences hématopoïétiques et des embolies graisseuses). Le stress oxydatif provoqué par le syndrome de reperfusion peut être responsable de la défaillance viscérale. Les facteurs favorisant la survenue de crises vaso-occlusives sont :

- Déshydratation
- Acidose (néphropathie, aspirine, AINS, métabolique)
- Diabète
- Acidose lactique (effort musculaire intense anaérobie,...)
- Hyperthermie, infections ou hypothermie, exposition au froid
- Hypoxémie, troubles ventilatoires, asthme, séjour en altitude, avion
- HTA
- Grossesse
- Garrot, compressions segmentaires
- Troubles psychiatriques, toxicomanie, tabac, alcool
- Anesthésie générale

Si un tiers des patients reste asymptomatique, les CVO sont responsables de près de 30 % des admissions en urgence [24].

2. **Complications cardiovasculaires** : L'adaptation cardio-circulatoire à l'anémie chronique détermine précocement un profil hémodynamique caractérisé par un hyper-débit, une tachycardie et une fonction ventriculaire gauche longtemps conservée. Secondairement peuvent survenir une cardiopathie dilatée et une hypertrophie myocardique inconstante, initialement réversible sous programme transfusionnel. Le contexte rhéologique et pro-thrombogène favorise également les phénomènes ischémiques myocardiques [25]. En conséquence, l'adaptation à l'effort est diminuée chez le sujet HbSS. Par ailleurs, le retentissement cardiaque d'une atteinte pulmonaire chronique peut être responsable d'une hypertension artérielle pulmonaire avec cœur pulmonaire chronique et dysfonction cardiaque droite et globale. Le risque infectieux et la fréquence des infections augmentent le risque de valvulopathies post-streptococciques (retrouvées dans 15 % des cas) et d'endocardite infectieuse avec greffe oslérienne.
3. **Complications pulmonaires** : Les épisodes ischémiques, thrombo-emboliques et infectieux récidivants au niveau pulmonaire entraînent progressivement une altération du parenchyme pulmonaire et des séquelles fonctionnelles respiratoires [26]. Les conséquences sont :
 - a. Une HTAP initialement réversible puis fixée, parfois grave, avec des conséquences cardiaques droites [27, 28].
 - b. Un syndrome restrictif avec une diminution de la capacité vitale et de la capacité pulmonaire totale est le plus souvent retrouvé, en relation avec le développement

progressif, chez l'adulte, d'une fibrose pulmonaire dans un contexte d'HTAP labile puis fixée.

L'hypoxie étant en elle-même un facteur de genèse de CVO et donc d'aggravation du pronostic respiratoire, il est indispensable de rechercher, prévenir et traiter toute cause d'hypoxie potentielle telle que syndrome obstructif, apnée du sommeil ou obstruction des voies aériennes hautes (examen ORL à la recherche d'hypertrophie amygdalienne, polysomnographie...).

4. **Syndrome thoracique aigu** : Le syndrome thoracique aigu (STA) [29] est une complication fréquente (plus de 50 % des enfants HbSS et second motif d'hospitalisation) et grave (première cause de décès quel que soit l'âge), surtout en période post-opératoire où son incidence est proche de 10 %.
 - a. **Clinique** : Le STA correspond à une douleur thoracique aiguë, fébrile, associée à une dyspnée, à des anomalies radiologiques (infiltrat interstitiel ou épanchement pleural) systématisées ou non, uni ou bilatérales et à une anémie aigue (+/- thrombopénie).
 - b. **Facteurs de risque** : Les facteurs de risque de survenue d'un STA sont : l'âge (maximum entre 2 et 5 ans), une concentration en hémoglobine S élevée, une hyperleucocytose et un contexte post-opératoire.
 - c. **Physiopathologie** : La physiopathologie du STA est complexe et multifactorielle associant une dysfonction vasculaire pulmonaire localisée, d'une dysfonction-activation endothéliale et une activation de la cascade des médiateurs inflammatoires. Ces phénomènes sont induits par les GRSS et favorisés par la présence de certains agents infectieux (pneumocoque, Haemophilus influenzae, staphylocoque A, Klebsielle, Mycoplasma p, Chlamydia p. ou parvovirus) ou de certains produits lipidiques issus d'embolies graisseuses. L'hypoventilation alvéolaire induite par la douleur thoracique génère une hypoxie voire une acidose hypercapnique créant les conditions d'une boucle d'auto-entretien de l'obstruction vasculaire.
 - d. **Traitement** : Le traitement du STA est basé sur l'association d'une prise en charge symptomatique (oxygénothérapie, hydratation adéquate, analgésie efficace) d'une antibiothérapie à large spectre et d'un programme transfusionnel précoce (surtout en cas d'anémie aigue). Les échanges transfusionnels sont réservés aux tableaux gravissimes avec défaillance respiratoire ou cardiaque.
5. **Complications rénales** : L'atteinte rénale est principalement le fait des infarctus itératifs, glomérulaires et tubulaires, conduisant à des anomalies structurales et fonctionnelles. La médullaire rénale est particulièrement exposée aux lésions ischémiques du fait des conditions locales prédisposant à la falciformation : hypoxie, hyperosmolarité, acidité locale, stase circulatoire. L'altération du pouvoir de concentration des urines et la sclérose glomérulaire focale et segmentaire sont les anomalies les plus fréquemment retrouvées, évoluant progressivement vers une dégradation de la fonction rénale et l'insuffisance rénale (de survenue précoce et grevant sévèrement le pronostic vital avec une espérance de vie d'environ 4 ans). , qui a tendance à surestimer le débit de filtration glomérulaire. La présence d'une protéinurie, d'un syndrome néphrotique, d'une hématurie voire d'un syndrome néphritique n'est pas rare. Les facteurs prédictifs de développement d'une insuffisance rénale sont la sévérité de l'anémie, une hypertension, une protéinurie, un syndrome néphrotique et les hématuries microscopiques. L'augmentation du risque d'infection urinaire majeure encore le risque d'atteinte rénale, notamment chez la femme enceinte.
6. **Complications cérébrales** : Les complications cérébrales sont à la fois fréquentes (7 à 8 % des patients après l'âge de 1 an) et graves (2^{ème} cause de décès chez le sujet HbSS). L'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique (2/3 cas) ou hémorragique peut avoir des conséquences dramatiques et des séquelles importantes ; toutes les formes cliniques peuvent se voir, de la simple céphalée à l'hémiplégie [30]. Les facteurs favorisants sont : des antécédents de méningite, la présence de micro-anévrismes de la base du crâne (IRM et DTC), une concentration basse d'HbF, une hyperleucocytose et une anémie aigue. La prise en charge

thérapeutique repose, outre le traitement symptomatique, sur la transfusion simple voire l'exsanguino-transfusion, associée au traitement des crises convulsives ou de l'hypertension intracrânienne éventuelle. Le risque de récurrences, élevé dans les premiers mois (60 % dans les 3 ans), peut justifier un programme transfusionnel préventif et prolongé.

7. **Complications hépato-biliaires et digestives** : L'augmentation des phénomènes hémolytiques est responsable de lithiases biliaires plus fréquentes (40 % des sujets HbSS) avec un risque de complication élevé (75 %) et donc de cholécystectomie. Par ailleurs, le développement d'une cholestase, d'un ictère voire d'une cirrhose micro-nodulaire est la conséquence de l'obstruction des capillaires sinusoides par une accumulation de GRSS avec ischémie tissulaire et hémophagocytose augmentée. D'autres facteurs tels que les hépatites virales et l'hémochromatose post transfusionnelle, l'insuffisance cardiaque droite ou encore la bilharziose peuvent être impliqués dans cette dysfonction hépatique. Le risque d'ulcération peptique gastro-intestinale est également augmenté, justifiant une prévention médicamenteuse d'indication large en péri-opératoire.
8. **Complications osseuses, ostéo-arthropathies** : A type de nécrose osseuse (fréquent, douloureux et invalidant), d'ostéonécrose de la tête fémorale voire humérale, de lésions vertébrales et métaphysaires, elles sont responsables de douleurs, d'impotences fonctionnelles, de troubles de la statique ou de la croissance osseuse. La chirurgie doit être la plus conservatrice possible compte tenu du pronostic fonctionnel aléatoire des prothèses totales de hanche dans ce contexte.
9. **Complications autres** :
 - a. **Oculaires** : elles concernent toutes les structures de l'œil mais principalement la rétine (ischémies itératives, occlusions vasculaires, proliférations capillaires et hémorragies ou décollements de rétines). L'installation anesthésique doit être rigoureusement et prévenir ce risque, notamment en position ventrale.
 - b. **Cutanées** : Les ulcères de jambe[31], profonds, extensifs et indolores, siègent le plus souvent au niveau de la cheville et sont d'évolution chronique.
 - c. **Hématopoïétiques** : Les crises aplastiques correspondent à une inhibition temporaire de l'érythropoïèse associée à une anémie sévère pouvant être responsable d'une défaillance cardiaque et le plus souvent due à une infection à parvovirus B19 [32].

TRAITEMENT DE LA DREPANOCYTOSE :

La prise en charge thérapeutique [16, 33, 34] au long cours de la drépanocytose passe par :

1. *Des mesures préventives* :

- Supplémentation en folates (SPECIAFOLDINE 5 mg/j), en zinc, en vitamines (E, B6) pour éviter et traiter d'éventuelles carences et favoriser la régénération médullaire.
- Assurer une bonne hydratation
- Prévenir et traiter les infections (soins dentaires, infections urinaires...)
- Vaccinations : anti-pneumococcique, anti-haemophilus, anti-grippale, anti-méningococcique...
- Eviction des facteurs favorisant les crises vaso-occlusives et les médicaments à risque (aspirine, diurétiques, vaso-constricteurs...).

2. *Des mesures thérapeutiques* :

- Programme transfusionnel au long cours

- Oxygénothérapie à domicile (réduisant les conséquences mais pas le nombre de complications vaso-occlusives)
- Hydroxy-urée (Hydroxy-carbamide ou HYDREA) de 15 à 40 mg/kg/j [35, 36]: stimule la synthèse d'HbF et réduit le risque de complications notamment des CVO, des STA et des AVC ischémiques au prix d'effets indésirables à évaluer [37]. Cette thérapeutique en cas de drépanocytose responsable de plus de 3 crises vaso-occlusives par an ou de plus de 2 syndromes thoraciques aigus. L'anémie sévère, la vasculopathie cérébrale, l'ischémie myocardique ou la cholestase intra-hépatique sont également des indications consensuelles.
- Chélation du fer par DESFERAL en prévention de l'hémochromatose post transfusionnelle [38].
- Les IEC diminuent la protéinurie et ralentissent la progression des lésions rénales.

3. *Thérapeutiques d'avenir* :

- NO inhalé ou L-Arginine (précurseur du NO) en traitement des crises vaso-occlusives [39-41].
- Allogreffe de moelle permet de guérir la drépanocytose avec 2 inconvénients majeurs : mortalité de près de 10 % et nécessité d'un donneur [42, 43].
- Erythraphérèse : échanges d'érythrocytes sur membrane, équivalent à l'exsanguino-transfusion.
- Thérapie cellulaire et thérapie génique.

PRISE EN CHARGE ANESTHESIQUE ET DREPANOCYTOSE :

Evaluation et optimisation pré-anesthésique :

L'évaluation pré-anesthésique doit être multidisciplinaire et tenir compte du suivi et de la consultation spécialisée avec un hématologue [44]. Il s'agit d'appréhender la gravité (antécédents vaso-occlusifs et transfusionnels) et le retentissement fonctionnel (profondeur de l'anémie et complications dégénératives) de la maladie, le risque de décompensation post opératoire, d'informer le patient de ces risques et de proposer une stratégie anesthésique et transfusionnelle adaptée à la fois au patient et à l'acte chirurgical. Les antécédents d'AVC, de STA et la notion d'épisodes de défaillance viscérale (cardiaque, respiratoire ou rénale) sont des éléments de mauvais pronostic à prendre en compte.

Chez l'enfant [45, 46], les atteintes fonctionnelles sont rares. Chez l'adulte [47], l'évaluation des fonctions cardiaque et respiratoire doit être systématique et rigoureuse à la recherche de complications ou de dysfonctions d'organe (cœur, rein, poumon...). Les indications d'ETT sont donc larges, guidées par la clinique [48]. L'acte et la procédure chirurgicaux doivent être connus et leur éventuel retentissement doit être évalué (durée, risque hémorragique, retentissement respiratoire, cardiovasculaire ou métabolique). Ces éléments permettent d'apprécier le risque de complication vaso-occlusive per et post opératoire, même si ce risque est aléatoire et les complications imprévisibles (STA en post opératoire). L'information du patient sur les risques anesthésiques encourus est également importante.

Bilan pré-opératoire : Le bilan pré-opératoire doit permettre une évaluation précise du patient :

- Hémogramme, Réticulocytes, +/- dosage du fer sérique
- Bilan de coagulation (recherche de coagulopathie,...)
- Groupage sanguin (si non encore fait) en vue d'une éventuelle transfusion

- Recherche d'anticorps irréguliers pour permettre une compatibilisation optimale des produits sanguins labiles (la poly-transfusion itérative entraîne souvent des phénomènes d'alloimmunisation à prendre en compte en terme d'efficacité et de tolérance de la transfusion)
- Ionogramme sanguin (recherche d'insuffisance rénale)
- Bilan hépatique en cas d'ictère
- Bandelette urinaire à la recherche de protéinurie ou hématurie
- Recherche d'un syndrome infectieux latent (CRP, fibrinogène...)
- Sérologies virales (post transfusionnelles)

Risque péri-opératoire : La fréquence des complications est fonction de la maladie et du type de chirurgie pratiquée. Ainsi, on retrouve des complications estimée à :

- Amygdalectomie = 0 %
- Chirurgie de hanche = 2,9 %
- Chirurgie abdominale non obstétricale = 7,8 %
- Césariennes et hystérectomies = 16,9 %

La grossesse est un facteur de risque supplémentaire [49] au même titre que des crises douloureuses fréquentes ou des hospitalisations itératives. L'âge plus élevé est également un facteur de mauvais pronostic puisqu'il augmente le risque de complications et leurs gravités en raison des atteintes viscérales (cardiaques, respiratoires, rénales ou cérébrales) sous-jacentes.

Prévention des crises : La prévention des crises vaso-occlusives doit également faire partie de l'optimisation pré-opératoire des patients drépanocytaires. Ainsi, la recherche et le traitement d'éventuelles carences en fer ou en folates, la prévention voire le traitement d'une déshydratation, l'optimisation du statut respiratoire (kinésithérapie, aérosolthérapie,...) permettent de préparer le patient à la chirurgie et de réduire certains facteurs de risque de falciformation péri-opératoire. Une oxygénothérapie péri-opératoire réduit également ce risque.

Stratégie transfusionnelle : La stratégie transfusionnelle péri-opératoire est à évaluer en fonction du terrain et du type de chirurgie [50, 51]. Elle vise à réduire le risque et l'incidence des complications graves per et post-opératoires (crises vaso-occlusives, AVC, syndrome thoracique aigu). En diminuant le taux d'hémoglobine S du patient, la transfusion de concentrés globulaires voire l'exsanguino-transfusion permet de minimiser le risque d'occlusion vasculaire, réduit l'hyperviscosité et améliore la perfusion et l'oxygénation des territoires distaux (amélioration du transport en oxygène). Le taux d'HbS cible permettant un tel bénéfice se situe entre 30 et 40 % d'HbS. Il est possible d'obtenir un tel objectif :

- **soit par transfusion de concentrés érythrocytaires**, particulièrement si le patient est anémique, tout en conservant un hématoците inférieur à 35 %. La transfusion doit intervenir dans les 1 à 3 semaines précédant l'intervention chirurgicale et/ou immédiatement avant. Cette technique n'est envisageable que dans le cadre d'interventions mineures et de risque modéré de CVO. Ainsi, un taux d'HbS inférieur à 30 % avec un hématoците supérieur à 30 % doit faire reconsidérer et différer la transfusion.
- **soit par exsanguino-transfusion** qui permet un remplacement érythrocytaire plus efficace, chez des patients non anémiques, et d'obtenir des taux d'HbS plus bas que par simple transfusion. Même partielle, cette technique permet un contrôle précis du taux d'HbS et d'hématoците sans influencer trop sur la volémie du patient. Plus adaptée aux interventions lourdes et à haut risque de complications occlusives péri-opératoires, l'exsanguino-transfusion est pratiquée, au mieux, dans les 24 à 48 heures avant le geste, en sachant que l'échange d'une demi-masse sanguine abaisse l'HbS entre 35 et 40 %.

Ces objectifs peuvent être atteints au prix d'un risque transfusionnel non négligeable (hémosidérose, allo-immunisation, transmissions virales,...) [52] et d'un coût certain. De plus, il semble qu'une stratégie transfusionnelle plus simple, visant à ramener, en pré-opératoire, le taux d'hémoglobine à 10 g/dl (soit un taux moyen d'HbS de l'ordre de 60 %) est équivalente à une stratégie agressive d'exsanguino-transfusion ayant pour objectif de réduire l'HbS à 30 % en termes de complications post-opératoires [51].

Ainsi, les indications d'exsanguino-transfusion se limitent à des indications précises, telles que la pédiatrie, en concertation avec les hématologues. L'attitude la plus répandue chez l'adulte est, en fonction des indications chirurgicales, la transfusion simple de CGR en pré ou péri-opératoire. Certaines interventions mineures (circoncision, cure de hernie inguinales,...) ne nécessitent pas de prise en charge transfusionnelle pré-opératoire.

Stratégie transfusionnelle :	Indications :
Aucune	<ul style="list-style-type: none"> • Chirurgie mineure : <ul style="list-style-type: none"> ○ Circoncision, ○ Hernie inguinale ○ Adénoïdectomie
Transfusion simple ou Exsanguino-transfusion avec objectif HbS < 40 %	<ul style="list-style-type: none"> • Chirurgie moyenne : <ul style="list-style-type: none"> ○ Cholécystectomie... ○ Orthopédie... ○ Amygdalectomie ○ Exploration • Chirurgie de durée < 2 heures
Exsanguino-transfusion avec objectif HbS < 20 %	<ul style="list-style-type: none"> • Chirurgie majeure <ul style="list-style-type: none"> ○ Laparotomie ○ Thoracotomie • Garrot • Chirurgie de durée > 2 heures • Antécédent(s) de complications thromboemboliques ou infectieuses graves • Antécédent(s) de défaillance viscérale
Exsanguino-transfusion avec objectif HbS < 5 %	<ul style="list-style-type: none"> • CEC

Prise en charge anesthésique :

La prise en charge anesthésique du patient drépanocytaire [44, 53, 54] ne diffère pas grandement de celle de patients non drépanocytaires. Le respect des règles de sécurité est indispensable, comme lors de toute anesthésie, générale ou loco-régionale. Aucun protocole particulier n'est donc à recommander.

- **Prémédication** : Il s'agit de privilégier les molécules ayant le moins d'effets déprimeurs sur la ventilation. L'hydroxyzine (ATARAX*) à 1 mg/kg est particulièrement adaptée.

- **Monitoring et surveillance per-opératoire** : L'invasivité de la surveillance per-opératoire des patients drépanocytaires va dépendre de la gravité de la maladie (notamment des antécédents de crises vaso-occlusives, d'AVC ou de syndrome thoracique aigu) et du type de chirurgie. En pratique, peu d'éléments sont spécifiques au patient drépanocytaire et le monitoring classique est habituellement suffisant (scope ECG, PNI, SpO₂, EtCO₂). La surveillance de la température (sonde thermique) est capitale, l'hypo et l'hyperthermie étant des facteurs de falciformation. L'utilisation d'un curarimètre fait partie du monitoring indispensable. Le monitoring invasif de la pression artérielle est d'indication large selon les interventions car il permet d'une part une surveillance continue de l'état hémodynamique du patient et de prendre en charge précocement les épisodes hypotensifs sans répéter les mesures tensionnelles au brassard (la compression itérative et l'effet garrot pouvant favoriser la polymérisation de l'HbS et la formation de GRSS) et d'autre part de réaliser des prélèvements sanguins sans utiliser de garrot. Le monitoring hémodynamique non invasif (ETO ou doppler trans-œsophagien) peuvent avoir leur place dans l'optimisation de la volémie per-opératoire et dans la prise en charge de cardiopathies drépanocytaires. La mise en place de voies veineuses de bon calibre, parfois difficile au vu du capital veineux altéré de ces patients, est indispensable étant donné le recours fréquent à la transfusion érythrocytaire. Quelques particularités existent chez les sujets drépanocytaires : la courbe de dissociation de l'HbS étant déviée vers la droite, la mesure de la SpO₂ sous estime la PaO₂, l'anémie modifie également l'interprétation de la SpO₂ et les complications pulmonaires telles que syndrome thoracique aigu et embolies pulmonaires peuvent se manifester par une chute rapide et brutale du capnogramme.
- **Installation** : L'installation chirurgicale du patient doit être rigoureuse et attentive. Les zones de compression artérielle, responsables d'ischémie locale, et les compressions veineuse, entraînant des phénomènes de stase, peuvent favoriser la survenue de phénomènes vaso-occlusifs.
- **Induction** : Il n'existe aucune contre-indication à l'utilisation d'un agent anesthésique et tous peuvent être utilisés. Les agents ayant le moins d'effets hémodynamiques et inotropes négatifs sont à privilégier. Les halogénés n'ont pas de restriction d'utilisation. Les morphiniques et curares sont utilisés normalement. Les altérations de la fonction rénale, souvent rencontrées chez ces patients, doivent simplement être prise en compte d'un point de vue pharmacocinétique et les drogues néphrotoxiques sont à éviter. L'antibioprophylaxie, classique, doit respecter les protocoles établis, être éventuellement adaptée aux antécédents infectieux du patient et prendre en compte le risque d'endocardite en cas d'atteinte valvulaire.
- **Entretien de l'anesthésie** : La conduite de l'anesthésie générale [44, 54, 55] chez un patient drépanocytaire, pour prévenir les complications vaso-occlusives et la falciformation, doit répondre à plusieurs impératifs :
 - **Prévention de l'hypoxie** : La prévention de l'hypoxémie passe par une pré-oxygénation efficace, un contrôle des voies aériennes avec un recours fréquent à l'intubation trachéale et une ventilation mécanique protectrice. Cette stratégie ne diffère pas de la prise en charge d'un patient non drépanocytaire.
 - **Prévention de l'hypovolémie** : La compensation des pertes hydriques, insensibles ou sanguines est importante. Le monitoring de la volémie permet, le cas échéant, d'adapter au mieux les thérapeutiques. Cependant, si la déshydratation peut favoriser la falciformation, l'hyperhydratation ne réduit pas le risque de complication post-opératoire.
 - **Prévention de l'hypothermie** : Elle passe par la réduction des déperditions de chaleur notamment cutanée (enfant ++++) et sur l'utilisation de moyens de réchauffement per-opératoire (couvertures et matelas à air pulsé) associés au réchauffement des solutés et perfusions, en particulier en cas de transfusion. Là encore, le rôle direct de l'hypothermie dans le déclenchement de crises occlusives n'est pas démontré, comme le suggère l'absence d'excès de complications observé après hypothermie profonde.
 - **Prévention de l'acidose** : L'adaptation de la ventilation afin d'éviter et de prévenir toute hypoventilation alvéolaire est indispensable. Le monitoring de l'EtCO₂ et son maintien au plus près de 35 mmHg est intéressant dans cet objectif mais peut présenter des limites (shunt, troubles de perfusion tissulaire). L'hypercapnie induite lors de l'insufflation du pneumopéritoine en cœlioscopie sera contrôlée par une hyperventilation adaptée. De

même, le syndrome de reperfusion, après garrot ou clampage vasculaire doit être anticipé et traité. L'alcalinisation systématique n'a pas montré de bénéfice.

- **Réveil** : Il n'y a pas de spécificités : le réveil anesthésique s'opère chez un patient normotherme, décurarisé, après analgésie adaptée. L'extubation se faisant après récupération d'une ventilation spontanée efficace suffisante, de réflexes de toux et de déglutition. Une attention particulière devra être portée sur le risque d'hypoxie, d'hypoventilation, d'hypothermie et de frissons. L'oxygénothérapie est systématique et poursuivie 24 à 48 heures après extubation.

Prise en charge post-opératoire :

La période post-opératoire est particulièrement critique, l'incidence des complications y étant la plus élevée. Les complications principales (épisodes fébriles, hémolyses, crises vaso-occlusives, accidents thrombo-emboliques et syndrome thoracique aigu) sont favorisées par l'hypoxie, l'hypothermie et la douleur. Leur incidence varie selon le type d'intervention et l'équipe médico-chirurgicale. Le traitement repose, comme précédemment, sur une hydratation adaptée, une oxygénothérapie, une antibiothérapie d'indication large voire une transfusion érythrocytaire. L'exsanguino-transfusion peut être envisagée en cas de défaillance viscérale grave (détresse respiratoire, syndrome thoracique aigu grave, maladie thrombo-embolique pulmonaire ou cérébrale).

Stratégie transfusionnelle : La stratégie de prise en charge transfusionnelle est la même que précédemment décrite [50] :

- la transfusion permet de réduire la concentration de GRSS et de réduire le risque d'occlusion vasculaire et micro-vasculaire tout en augmentant la fonction de transport en oxygène et en réduisant la production médullaire de GRSS (inhibition médullaire). Elle fait partie des traitements de la crise vaso-occlusive et de la prise en charge des accidents drépanocytaires (syndrome thoracique aigu, AVC,...). Son indication en période post-opératoire est plus large notamment en raison d'une anémie chirurgicale et d'un seuil transfusionnel plus élevé.
- l'exsanguino-transfusion est une technique plus lourde et moins pratiquée en dehors des complications aiguës, graves, menaçant le pronostic vital, notamment dans les cas où l'anémie est modérée.

Analgésie post-opératoire : La douleur post-opératoire peut être responsable d'une activation du système cathécholinergique sympathique et donc (par la tachycardie, la vasoconstriction et l'augmentation de la consommation d'oxygène) du déclenchement ou de l'aggravation d'une occlusion vasculaire. Les modifications de la mécanique respiratoire dues à la douleur, notamment dans les chirurgies thoraciques et abdominales sus-méso-coliques, favorisent les épisodes d'hypoventilation alvéolaire et donc la falciformation et l'occlusion vasculaire. La prise en charge de la douleur post opératoire est donc d'une particulière importance. Les effets indésirables de certains traitements antalgiques (dépression respiratoire des morphiniques, insuffisance rénale et acidose des AINS,...) augmentent le risque de complications drépanocytaires. La mise en place et la surveillance d'un traitement antalgique est plus complexe et requiert une attention plus grande chez ces patients [56, 57].

- **Morphiniques** : Les morphiniques restent les analgésiques de référence. Lorsque l'intensité de la douleur le nécessite une analgésie par morphiniques en PCA est très intéressante à la fois en terme de qualité d'analgésie qu'en terme de tolérance et de sécurité, y compris chez l'enfant.
- **Analgésiques mineurs** : Le paracétamol et le néfopam sont des analgésiques dont l'utilisation est large, seuls ou en analgésie multimodale.
- **Analgésie loco-régionale** : L'utilisation d'une technique d'analgésie loco-régionale par bloc tronculaire ou périphérique continu par cathéter péri-nerveux ou par voie péridurale

[58] permet d'obtenir une analgésie de qualité, une épargne morphinique conséquente et une mobilisation précoce (et donc une réduction de l'incidence de nombreuses complications). La vaso-dilatation induite par le bloc sympathique concomitant du bloc analgésique améliore la vascularisation périphérique et présente un intérêt particulier dans le cas de la drépanocytose.

Cas particuliers :

1. **Anesthésie loco-régionale** : Les techniques d'anesthésie loco-régionale sont largement utilisées et présentent un intérêt particulier chez le patient drépanocytaire, notamment en évitant les risques inhérents à l'anesthésie générale. L'écho-guidage permet de réduire la morbidité et les doses d'anesthésiques locaux. Le monitoring et l'oxygénothérapie sont indispensables chez le patient drépanocytaire qui reste un patient à risque.
2. **Obstétrique** : La grossesse est une période particulièrement à risque pour les femmes drépanocytaires [59, 60]. En effet, les modifications physiologiques de la grossesse (anémie, augmentation de la consommation d'oxygène, compression aorto-cave, bas débits sanguins régionaux, hyper-coagulabilité, dysfonction immunitaire) majorent le risque de complications drépanocytaires, falciformation, occlusions vasculaires, thromboses et infections notamment urinaires. Il en résulte des taux de morbidité et de mortalité aussi bien maternelle que fœtale élevés [61]. La mortalité maternelle observée varie de 0,5 à 5 %. De plus, statistiquement, 56 % des femmes drépanocytaires vont développer une CVO durant leur grossesse, 42 % une complication grave telle que AVC, arthrite septique, insuffisance respiratoire ou rénale. Ceci explique en partie un taux élevé de césariennes (36 à 50 %). De plus, l'incidence des placenta praevia et placenta accreta est augmentée, atteignant 1.5 et 4.5 % respectivement. L'incidence des pré-éclampsies et toxémies gravidiques est également augmentée chez les parturientes drépanocytaires (entre 14 et 22 % pour une normale à 4 %). Les conséquences sont graves puisque la vasoconstriction artériolaire, élément capital de la toxémie gravidique, est un facteur majeur de décompensation drépanocytaire et de complications fœtales telles que RCIU (20 % des grossesses drépanocytaires), MFIU (1 à 4 %), prématurité (9 à 45 %), baisse de perfusion utéro-placentaire, infarctus placentaire... En post-partum, l'incidence des crises vaso-occlusive reste élevée en raison de facteurs favorisants (déshydratation, activation de la coagulation, douleur) et est responsable de complications graves (STA et AVC) voire de décès.

La prise en charge anesthésique repose sur une concertation multidisciplinaire impliquant obstétricien, hématologue, pédiatre et anesthésiste-réanimateur [49, 62, 63]. L'élaboration d'un protocole transfusionnel [64] est indispensable et varie selon les équipes entre une attitude interventionniste (transfusion prophylactique) ou attentiste (transfusion thérapeutique uniquement en cas de complications). En pratique, des transfusions simples débutent dès le 6^{ème} mois avec un objectif de concentration d'hémoglobine entre 9 et 11 g/dl et une HbS entre 30 et 35 % au moment de l'accouchement. L'exsanguino-transfusion est réservée aux cas de complications graves et aux épisodes toxémiques. La prévention, en salle de travail des facteurs favorisants la falciformation est systématique (prévention du refroidissement et du frisson, décubitus latéral gauche pour limiter la compression cave inférieure, administration d'oxygène).

L'anesthésie loco-régionale est particulièrement intéressante et recommandée, aussi bien pour l'anesthésie pour césarienne que pour l'analgésie du travail obstétrical car ces techniques, en assurant un bloc sympathique, entraînent une vasodilatation et une augmentation des débits micro-circulatoires périphériques et donc une probable prévention des accidents vaso-occlusifs. Le statut volémique et le niveau moteur sont à surveiller avec attention afin de limiter les complications favorisant les occlusions vasculaires (hypotension, hypoventilation alvéolaire,...).

3. **Chirurgie cardio-thoracique** : L'incidence élevée de complications valvulaires (endocardites infectieuses ou autres) et coronaires ainsi que l'augmentation de l'espérance de vie font que le recours à la chirurgie cardiaque, notamment sous CEC, est plus fréquent chez les patients

drépanocytaires. Or, ce type de chirurgie est particulièrement à risque, la CEC étant un facteur majeur de falciformation. La prise en charge péri-opératoire passe par une concertation multi-disciplinaire et l'élaboration de protocoles de transfusion ou d'exsanguino-transfusion permettant de réduire la concentration d'HbS et de GRSS en dessous du seuil d'occlusion vasculaire (HbS inférieure à 30 % ou inférieure à 5 % selon les équipes et les techniques) [65, 66].

4. **Chirurgie d'urgence** : Le risque péri-opératoire est largement majoré dans un contexte d'urgence. La transfusion pré ou per-opératoire est d'indication large, y compris en l'absence d'anémie profonde, la perte de sang per-opératoire assurant une pseudo exsanguino-transfusion. L'anesthésie loco-régionale est largement indiquée dans ce contexte.
5. **Cholécystectomie** : L'hémolyse chronique et l'hyper-bilirubinémie favorisent la formation de calculs biliaires et augmentent donc l'incidence des cholécystectomies (70 % dans la population drépanocytaire adulte) [67]. La fréquence de survenue d'une crise vaso-occlusive en post-opératoire est de 10 à 20 %, quelle que soit la technique chirurgicale.
6. **Chirurgie orthopédique** : Les situations chirurgicales sont fréquentes (drainage de collections osseuses, corrections de déformations musculo-squelettiques, remplacements articulaires). Après prothèse de hanche, 19 % des patients drépanocytaires vont présenter une CVO, qu'il y ait eu ou non un garrot.

CONCLUSION :

La drépanocytose est une hémoglobinopathie d'origine génétique autosomique récessive, assez fréquente notamment en Afrique noire, dont les conséquences physiopathologiques (modification de la forme, de la déformabilité et de l'affinité pour l'oxygène de l'hémoglobine et du globule rouge) sont importantes. La crise vaso-occlusive, dont il existe de nombreux facteurs déclenchants (hypoxie, hypothermie, hypovolémie, acidose, ralentissement du flux sanguin,...), est le *primum movens* de la maladie, responsable de la plupart des atteintes aiguës et dégénératives au niveau des différents organes (cœur, poumon, rein, foie, moelle osseuse, cerveau...). Les principales complications sont : la crise vaso-occlusive, le syndrome thoracique aigu et l'accident vasculaire cérébral. La période péri-opératoire (viscérale ou orthopédique) est particulièrement à risque de décompensation et de complication aiguë et l'incidence de la chirurgie est augmentée chez ces patients. Il en est de même en obstétrique puisque la grossesse et notamment la fin de grossesse et l'accouchement sont des périodes à morbidité et mortalité élevée aussi bien pour la mère que pour l'enfant.

La prise en charge anesthésique vise d'abord une bonne évaluation clinique et biologique du statut du patient, de l'atteinte des grandes fonctions et du risque de décompensation péri-opératoire. L'optimisation pré-opératoire passe par une supplémentation des éventuelles carences notamment vitaminiques et par l'élaboration d'une stratégie transfusionnelle péri-opératoire visant à réduire le taux d'hémoglobine S et à contrôler le risque de falciformation. La fréquence des allo-immunisations post-transfusionnelles diminue l'efficacité et la tolérance des transfusions et oblige à une recherche systématique des anticorps irréguliers. Le monitoring et l'installation du patient requièrent une particulière attention. Lorsque cela est possible, l'anesthésie loco-régionale doit être privilégiée. En dehors de ces situations, le protocole anesthésique, sans particularité, doit simplement viser à limiter autant que possible les facteurs favorisant l'occlusion micro-circulatoire par les GRSS. L'analgésie post-opératoire doit être préférentiellement multi-modale avec une épargne morphinique. La PCA de morphine reste une bonne alternative.

La surveillance et le traitement des complications vaso-occlusives post-opératoires font partie de la prise en charge globale du patient. L'oxygénothérapie, les antalgiques et la transfusion érythrocytaire (voire l'exsanguino-transfusion) sont les traitements à mettre en œuvre rapidement.

BIBLIOGRAPHIE :

1. Shapiro, N.D. and M.F. Poe, *Sickle-cell disease: an anesthesiological problem*. Anesthesiology, 1955. **16**(5): p. 771-80.
2. Steinberg, M.H., *Review: the sickle hemoglobinopathies--genetic analyses of common phenocopies and new molecular approaches to treatment*. Am J Med Sci, 1984. **288**(4): p. 169-74.
3. Scott, R.B. and R.P. Gilbert, *Genetic diversity in hemoglobins. Disease and nondisease*. JAMA, 1978. **239**(25): p. 2681-4.
4. Driscoll, M.C., *Sickle cell disease*. Pediatr Rev, 2007. **28**(7): p. 259-68.
5. Chien, S., S. Usami, and J.F. Bertles, *Abnormal rheology of oxygenated blood in sickle cell anemia*. J Clin Invest, 1970. **49**(4): p. 623-34.
6. Bardakdjian, J. and H. Wajcman, *[Epidemiology of sickle cell anemia]*. Rev Prat, 2004. **54**(14): p. 1531-3.
7. Modell, B., et al., *Epidemiology of haemoglobin disorders in Europe: an overview*. Scand J Clin Lab Invest, 2007. **67**(1): p. 39-69.
8. de Montalembert, M., R. Girot, and F. Galacteros, *[Sickle cell disease in France in 2006: results and challenges]*. Arch Pediatr, 2006. **13**(9): p. 1191-4.
9. Gonzalez Santiago, P., et al., *[Selective neonatal screening for sickle cell disease]*. An Pediatr (Barc), 2008. **68**(4): p. 407-8.
10. Cao, A. and M.C. Rosatelli, *Screening and prenatal diagnosis of the haemoglobinopathies*. Baillieres Clin Haematol, 1993. **6**(1): p. 263-86.
11. Kremp, O., et al., *[Mortality due to sickle cell anaemia in France from birth to 18 years of age]*. Arch Pediatr, 2008. **15**(5): p. 629-32.
12. Darbari, D.S., et al., *Circumstances of death in adult sickle cell disease patients*. Am J Hematol, 2006. **81**(11): p. 858-63.
13. Redding-Lallinger, R. and C. Knoll, *Sickle cell disease--pathophysiology and treatment*. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care, 2006. **36**(10): p. 346-76.
14. Steinberg, M.H., *Sickle cell anemia: pathophysiology, management, and prospects for the future*. J Clin Apher, 1991. **6**(4): p. 221-3.
15. Steinberg, M.H., *Pathophysiology of sickle cell disease*. Baillieres Clin Haematol, 1998. **11**(1): p. 163-84.
16. Steinberg, M.H., *Management of sickle cell disease*. N Engl J Med, 1999. **340**(13): p. 1021-30.
17. Higgins, J.M., et al., *Sickle cell vasoocclusion and rescue in a microfluidic device*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. **104**(51): p. 20496-500.

18. Hebbel, R.P., et al., *Erythrocyte adherence to endothelium in sickle-cell anemia. A possible determinant of disease severity.* N Engl J Med, 1980. **302**(18): p. 992-5.
19. Stein, P.D., et al., *Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in hospitalized patients with sickle cell disease.* Am J Med, 2006. **119**(10): p. 897 e7-11.
20. Healy, P.J. and P.S. Helliwell, *Dactylitis: pathogenesis and clinical considerations.* Curr Rheumatol Rep, 2006. **8**(5): p. 338-41.
21. Rogers, Z.R., *Priapism in sickle cell disease.* Hematol Oncol Clin North Am, 2005. **19**(5): p. 917-28, viii.
22. Willard, R.F., et al., *Electrophoresis of hemoglobin on polyacrylamide gels: precise method for measurement of hemoglobin A2.* Clin Chem, 1973. **19**(9): p. 1082-4.
23. Steinberg, M.H. and J.G. Adams, 3rd, *Laboratory Diagnosis of sickling hemoglobinopathies.* South Med J, 1978. **71**(4): p. 413-6.
24. Adewoye, A.H., et al., *Effectiveness of a dedicated day hospital for management of acute sickle cell pain.* Haematologica, 2007. **92**(6): p. 854-5.
25. Tsironi, M. and A. Aessopos, *The heart in sickle cell disease.* Acta Cardiol, 2005. **60**(6): p. 589-98.
26. Klings, E.S., et al., *Abnormal pulmonary function in adults with sickle cell anemia.* Am J Respir Crit Care Med, 2006. **173**(11): p. 1264-9.
27. Klings, E.S., et al., *Pulmonary arterial hypertension and left-sided heart disease in sickle cell disease: clinical characteristics and association with soluble adhesion molecule expression.* Am J Hematol, 2008. **83**(7): p. 547-53.
28. Barnett, C.F., P.Y. Hsue, and R.F. Machado, *Pulmonary hypertension: an increasingly recognized complication of hereditary hemolytic anemias and HIV infection.* JAMA, 2008. **299**(3): p. 324-31.
29. Johnson, C.S., *The acute chest syndrome.* Hematol Oncol Clin North Am, 2005. **19**(5): p. 857-79, vi-vii.
30. Switzer, J.A., et al., *Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future.* Lancet Neurol, 2006. **5**(6): p. 501-12.
31. Halabi-Tawil, M., et al., *Sickle cell leg ulcers: a frequently disabling complication and a marker of severity.* Br J Dermatol, 2008. **158**(2): p. 339-44.
32. Regaya, F., et al., *Parvovirus B19 infection in Tunisian patients with sickle-cell anemia and acute erythroblastopenia.* BMC Infect Dis, 2007. **7**: p. 123.
33. Rosse, W.F., et al., *New Views of Sickle Cell Disease Pathophysiology and Treatment.* Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2000: p. 2-17.
34. Steinberg, M.H. and C. Brugnara, *Developing treatment for sickle cell disease.* Expert Opin Investig Drugs, 2002. **11**(5): p. 645-59.

35. Steinberg, M.H., et al., *Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment*. JAMA, 2003. **289**(13): p. 1645-51.
36. Brawley, O.W., et al., *National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: hydroxyurea treatment for sickle cell disease*. Ann Intern Med, 2008. **148**(12): p. 932-8.
37. Bakanay, S.M., et al., *Mortality in sickle cell patients on hydroxyurea therapy*. Blood, 2005. **105**(2): p. 545-7.
38. Vichinsky, E., *Consensus document for transfusion-related iron overload*. Semin Hematol, 2001. **38**(1 Suppl 1): p. 2-4.
39. Atz, A.M. and D.L. Wessel, *Inhaled nitric oxide in sickle cell disease with acute chest syndrome*. Anesthesiology, 1997. **87**(4): p. 988-90.
40. Montero-Huerta, P., D.R. Hess, and C.A. Head, *Inhaled nitric oxide for treatment of sickle cell stroke*. Anesthesiology, 2006. **105**(3): p. 619-21.
41. Nahavandi, M., et al., *Effects of hydroxyurea and L-arginine on the production of nitric oxide metabolites in cultures of normal and sickle erythrocytes*. Hematology, 2006. **11**(4): p. 291-4.
42. Bernaudin, F., *[Stem cell transplantation in sickle cell disease: results, perspectives]*. Arch Pediatr, 2008. **15**(5): p. 633-5.
43. Shenoy, S., *Has stem cell transplantation come of age in the treatment of sickle cell disease?* Bone Marrow Transplant, 2007. **40**(9): p. 813-21.
44. Firth, P.G. and C.A. Head, *Sickle cell disease and anesthesia*. Anesthesiology, 2004. **101**(3): p. 766-85.
45. Meshikhes, A.W., *Preoperative management of children with sickle cell disease undergoing major abdominal surgery*. Saudi Med J, 2003. **24**(9): p. 1033.
46. Rasmussen, G.E., *The preoperative evaluation of the pediatric patient*. Pediatr Ann, 1997. **26**(8): p. 455-60.
47. Prasad, R., et al., *Long-term outcomes in patients with sickle cell disease and frequent vaso-occlusive crises*. Am J Med Sci, 2003. **325**(3): p. 107-9.
48. Ahmed, S., et al., *Echocardiographic abnormalities in sickle cell disease*. Am J Hematol, 2004. **76**(3): p. 195-8.
49. Camous, J., et al., *Anesthetic management of pregnant women with sickle cell disease--effect on postnatal sickling complications*. Can J Anaesth, 2008. **55**(5): p. 276-83.
50. Afenyi-Annan, A., et al., *Blood bank management of sickle cell patients at comprehensive sickle cell centers*. Transfusion, 2007. **47**(11): p. 2089-97.
51. Vichinsky, E.P., 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**(4): p. 206-13.

52. Fung, E.B., et al., *Morbidity and mortality in chronically transfused subjects with thalassemia and sickle cell disease: A report from the multi-center study of iron overload*. Am J Hematol, 2007. **82**(4): p. 255-65.
53. Frietsch, T., I. Ewen, and K.F. Waschke, *Anaesthetic care for sickle cell disease*. Eur J Anaesthesiol, 2001. **18**(3): p. 137-50.
54. Goodwin, S.R., et al., *Sickle cell and anesthesia: do not abandon well-established practices without evidence*. Anesthesiology, 2005. **103**(1): p. 205; author reply 205-7.
55. Kleen, M. and B. Zwissler, *Intra-operative use of inhaled vasodilators: are there indications?* Curr Opin Anaesthesiol, 2002. **15**(1): p. 79-83.
56. Anie, K.A. and A. Steptoe, *Pain, mood and opioid medication use in sickle cell disease*. Hematol J, 2003. **4**(1): p. 71-3.
57. Yaster, M., S. Kost-Byerly, and L.G. Maxwell, *The management of pain in sickle cell disease*. Pediatr Clin North Am, 2000. **47**(3): p. 699-710.
58. Yaster, M., et al., *Epidural analgesia in the management of severe vaso-occlusive sickle cell crisis*. Pediatrics, 1994. **93**(2): p. 310-5.
59. Villers, M.S., et al., *Morbidity associated with sickle cell disease in pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 2008. **199**(2): p. 125 e1-5.
60. Serjeant, G.R., et al., *Outcome of pregnancy in homozygous sickle cell disease*. Obstet Gynecol, 2004. **103**(6): p. 1278-85.
61. Tita, A.T., et al., *Perinatal and maternal outcomes in women with sickle or hemoglobin C trait*. Obstet Gynecol, 2007. **110**(5): p. 1113-9.
62. Rajab, K.E. and J.H. Skerman, *Sickle cell disease in pregnancy. Obstetric and anesthetic management perspectives*. Saudi Med J, 2004. **25**(3): p. 265-76.
63. Danzer, B.I., D.J. Birnbach, and D.M. Thys, *Anesthesia for the parturient with sickle cell disease*. J Clin Anesth, 1996. **8**(7): p. 598-602.
64. Morrison, J.C. and H. Foster, *Transfusion therapy in pregnant patients with sickle-cell disease: a National Institutes of Health consensus development conference*. Ann Intern Med, 1979. **91**(1): p. 122-3.
65. Maddali, M.M., et al., *Management of sickle cell disease during CABG surgery--a case report*. Middle East J Anesthesiol, 2006. **18**(6): p. 1139-45.
66. Bhatt, K., et al., *Perioperative management of sickle cell disease in paediatric cardiac surgery*. Anaesth Intensive Care, 2007. **35**(5): p. 792-5.
67. Haberkern, C.M., et al., *Cholecystectomy in sickle cell anemia patients: perioperative outcome of 364 cases from the National Preoperative Transfusion Study. Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group*. Blood, 1997. **89**(5): p. 1533-42.