

ANESTHÉSIE ET HÉMOGLOBINOPATHIES

H. Adouni^a, R. Jouini^a, A. Habibi^b, F. Galacteros^b, B. Plaud^{a*}

^aService d'anesthésie et des réanimations chirurgicales, ^bUnité des maladies génétiques du globule rouge, université Paris-Est Créteil, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, groupe hospitalier et universitaire Albert Chenevier – Henri-Mondor, 51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil cedex, France

*Auteur correspondant : benoit.plaud@hmn.aphp.fr.

Les auteurs n'ont pas de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Points essentiels

- Les hémoglobinopathies peuvent toutes aboutir à un trouble de l'oxygénation tissulaire. L'anomalie de synthèse de l'hémoglobine peut être qualitative (drépanocytose) ou quantitative (thalassémie).
- Les prises en charge dans le contexte de l'anesthésie sont nombreuses : orthopédie (arthroplastie), viscérale (cholécystectomie, splénectomie, transplantation hépatique), obstétricale, neurochirurgicale (hémorragie méningée, accident vasculaire cérébral), urologie (transplantation rénale), cardiaque (transplantation cardiaque).
- La drépanocytose se caractérise par une anomalie de la structure de l'hémoglobine entraînant une polymérisation en cas de désoxygénation. L'obstruction micro vasculaire par les globules rouges rigidifiés détermine les crises vaso-occlusives. S'y ajoute une activation de la cellule endothéliale.
- La drépanocytose homozygote se manifeste par des épisodes anémiques aigus, des syndromes infectieux graves et des crises douloureuses vaso-occlusives. La fréquence et la gravité de ces épisodes conditionnent le pronostic fonctionnel de chaque organe à l'âge adulte.
- La consultation d'anesthésie apprécie, en collaboration avec le médecin référent, le retentissement fonctionnel de la maladie. L'évaluation de la fonction cardiaque et respiratoire est systématique chez l'adulte, ainsi que les possibilités transfusionnelles.
- La prise en charge transfusionnelle vise à abaisser les concentrations préopératoires d'HbS, pour réduire les complications péri opératoires. Ses modalités (exsanguino-transfusion/transfusion simple) dépendent du type d'intervention et des antécédents du sujet.
- Les modalités de l'anesthésie sont peu spécifiques. Le contrôle de la volémie, de l'oxygénation, de la température, de l'équilibre acido-basique et de la douleur (morphine, ALR) sont les prérequis essentiels afin d'éviter le risque de falciformation.

INTRODUCTION

Les hémoglobinopathies regroupent plusieurs entités nosologiques qui peuvent toutes aboutir à un trouble de l'oxygénation tissulaire. L'anomalie de synthèse de l'hémoglobine peut être qualitative (drépanocytose) ou quantitative (thalassémie).

Ces pathologies génétiques ont une répartition géographique prédominante en Afrique, sur le pourtour méditerranéen et en Asie. Les flux migratoires ont amené ces pathologies dans nos contrées occidentales.

Un dépistage précoce et une plus grande compréhension de la physiopathologie de ces maladies durant les dernières décennies, a permis une amélioration de la prise en charge. L'espérance de vie ne cesse d'augmenter et des pathologies chroniques font leur apparition [1].

C'est pourquoi l'anesthésiste réanimateur est de plus en plus concerné par l'apparition de complications chroniques nécessitant une intervention chirurgicale, telles que l'ostéonécrose des hanches et des épaules, les néphropathies évolutives, la lithiase biliaire, les transplantations d'organes (rein, foie et cœur). Enfin, la grossesse est possible avec cette pathologie et nécessite une prise en charge adaptée.

PHYSIOLOGIE DE L'HEMOGLOBINE

L'hémoglobine est spécifique aux hématies. Son rôle est de fixer, transporter et délivrer l'oxygène aux tissus, c'est ce qu'il lui confère son pouvoir oxyphorique. Plus récemment, d'autres rôles de l'hémoglobine ont été découverts. Elle interviendrait notamment dans le transport du monoxyde d'azote (NO). Ce dernier permet la vasodilatation, l'interaction plaquettes/endothélium vasculaire et l'adhésion leucocytaire. Les mécanismes précis ne sont pas encore définis [2]. L'hémoglobine est une chromoprotéine qui a une structure globuleuse formée de quatre sous unités identiques deux à deux. Chaque sous-unité ou monomère comporte un groupement prosthétique non protéique, l'hème, et une partie protéique, la globine.

L'hème est la fraction non protéique de l'hémoglobine qui fixe l'oxygène. Sa structure est composée de quatre noyaux pyrroliques et d'un atome de fer qui a quatre liaisons avec le cycle pyrrolique et deux avec la globine. Sa synthèse se fait dans les mitochondries des érythroblastes où toutes les enzymes nécessaires sont réunies. Lorsque la première molécule d'oxygène se fixe sur la première sous unité, toutes les autres unités vont avoir une affinité accrue pour l'oxygène expliquant la forme sigmoïde de la courbe de dissociation de l'hémoglobine.

Régulation de la synthèse de l'hème

L'érythropoïétine stimule la synthèse de l'hème et il existe un rétrocontrôle négatif de l'hème sur sa production par l'intermédiaire de l'acide aminolévulinique synthétase. La globine est la fraction protéique de l'hémoglobine. Elle est composée de quatre chaînes polypeptidiques identiques deux à deux. Chaque chaîne porte une molécule de l'hème. Ces chaînes sont : α , β , γ et δ . Les chaînes α sont codées par le chromosome 16 alors que les chaînes β , γ et δ sont codées par le chromosome 11. Les érythrocytes adultes sont composés à plus de 95 %

d'hémoglobine A ($\alpha_2 \beta_2$), 2 à 3 % d'hémoglobine A2 ($\alpha_2 \delta_2$) et d'une infime portion d'hémoglobine F ($\alpha_2 \gamma_2$).

HEMOGLOBINOPATHIES : EPIDEMIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE

LA DREPANOCYTOSE

La drépanocytose est une maladie héréditaire de l'hémoglobine très répandue dans le monde. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime à cent vingt millions le nombre de porteurs du trait drépanocytaire dans le monde [3]. Elle est particulièrement fréquente en Afrique, notamment en Afrique noire, dans les Antilles, en Amérique du Nord (États-Unis) et en Amérique du Sud (Brésil). Elle existe également dans les pays du pourtour méditerranéen et dans le sous-continent indien. Enfin, en raison des mouvements de populations de ces régions vers l'Europe de l'Ouest, la drépanocytose est maintenant présente en France, en Angleterre, en Belgique, aux Pays-Bas et en Allemagne notamment. En France, la drépanocytose est la plus fréquente des maladies génétiques avec une prédominance en Ile-de-France (1/700 nouveau-nés atteints). Depuis 2000, elle est systématiquement dépistée chez les enfants nés de parents issus des pays à risque. En 2008 on estimait entre 6000 et 7000 le nombre de malades atteints de syndrome drépanocytaire majeur. Plus de 12 000 personnes, dont beaucoup d'enfants, en sont atteintes dans notre pays et entre 130 000 et 150 000 personnes sont porteuses du gène codant pour l'hémoglobine de type S [4].

La drépanocytose est une maladie génétique de l'hémoglobine due à la mutation du sixième codon de la chaîne β -globine ($\beta_6 \text{ Glu} \rightarrow \text{Val}$), à l'origine de la synthèse d'une hémoglobine modifiée : l'hémoglobine S (HbS) (**Fig. 1**) [5]. Les molécules d'hémoglobine drépanocytaire (HbS) ont la propriété, sous leur forme déoxygénée, de polymériser pour former des cristaux intracellulaires qui déforment le globule rouge en lui donnant sa forme caractéristique en faucille, le drépanocyte. Le globule rouge ainsi déformé perd ses propriétés rhéologiques nécessaires pour passer dans la microcirculation. Sa durée de vie est réduite (17 jours) par rapport à un globule rouge normal (120 jours) traduction de l'anémie hémolytique. La rigidification et la déformation des globules rouges ainsi que l'augmentation de la viscosité sanguine expliquent les complications vaso-occlusives de la maladie, d'autant que les hématies drépanocytaires ont la propriété d'adhérer à l'endothélium vasculaire [6]. Ces anomalies structurelles et leurs conséquences sont atténuées par la présence d'hémoglobine F. Ainsi les nouveau-nés sont protégés durant les trois premiers mois de leur vie et une fois que l'Hb F est remplacée par l'Hb S, les enfants peuvent commencer à faire des complications [7]. La drépanocytose est une affection transmise selon le mode mendélien récessif autosomique. Les sujets hétérozygotes AS, sont des transmetteurs sains et ne sont pas atteints du syndrome drépanocytaire majeur. Pour avoir une symptomatologie clinique il faut que les deux gènes β soient atteints. Il existe une mutation exceptionnelle appelée SAntilles responsable de manifestations cliniques à l'état hétérozygote.

D'autres hémoglobines mutées peuvent s'associer à l'HbS : l'hémoglobine C (maladie drépanocytaire SC) et la S- β /thalassémie (maladie drépanocytaire S- β thalassémie et S/ β +thalassémie), ainsi que les hémoglobines OArab, DPunjab et E. Cliniquement, les sujets SS et S/ β thalassémiques ont une maladie de sévérité comparable, les patients SC et ceux

S/ β +thalassémiques ont en règle générale des formes plus modérées. La drépanocytose homozygote SS et les hétérozygoties composites SC, S- β^0 thalassémiques, SOArab, SDPunjab, SE sont regroupées sous le terme de syndromes drépanocytaires majeurs.

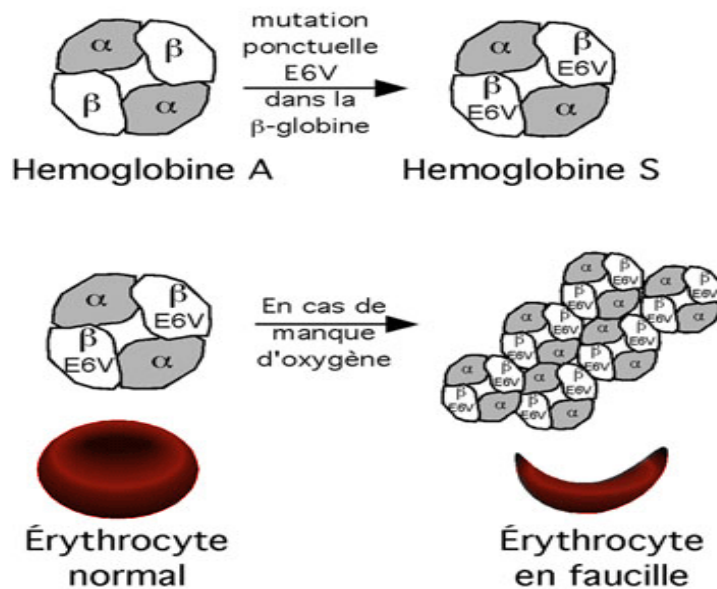


Fig. 1. Structure de l'hémoglobine normale (à gauche) et S (à droite). Adaptée d'après Strickberger MW, *Genetics* (3ème édition) Prentice-Hall, Upple Saddle River, 1985.

Les manifestations cliniques apparaissent après le quatrième mois de vie, une fois que l'hémoglobine F est progressivement remplacée par l'hémoglobine S. La drépanocytose associe trois grandes catégories de manifestations cliniques avec une grande variabilité d'expression clinique selon l'âge.

Crises vaso-occlusives (CVO)

C'est la manifestation la plus fréquente de la drépanocytose (environ un épisode par an et par patient homozygote), elle est parfois inaugurale de la maladie chez le petit enfant (syndrome pied main ou dactylite aiguë) [8]. Elles traduisent l'obstruction vasculaire par les drépanocytes (hématies rigides et déformées en faucilles) au contact d'un endothélium qui est le siège d'une inflammation chronique. Les CVO peuvent toucher tous les organes vascularisés entraînant des douleurs invalidantes le plus souvent osseuses, parfois viscérales. Elles entrent aussi dans le mécanisme du priapisme, de la nécrose aseptique de la tête fémorale, de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), de la cardiomyopathie dilatée d'origine ischémique et de la rétinopathie ischémique. Leurs récurrences peuvent conduire à la dysfonction d'organe, parfois mortelle (insuffisance rénale responsable de près de 10 % des décès) [1].

Anémie hémolytique chronique avec épisodes d'aggravation aiguë

Elle est le plus souvent normochrome, normocytaire et régénérative. La durée de vie des globules rouges drépanocytaires étant de 17 jours, il existe une érythropoïèse très active. Chaque patient aura un taux d'Hb de base qui lui est propre et résulte de cette balance hémolyse-production. Les événements intercurrents tels que les infections qui diminuent la production par la présence du syndrome inflammatoire peuvent aggraver ponctuellement l'anémie. La séquestration splénique aiguë est une complication grave et fréquente dans l'enfance, elle associe une splénomégalie, une majoration importante de l'anémie (perte d'au moins 2g/dl), associée à une thrombopénie pouvant aller jusqu'au collapsus cardio-vasculaire. La séquestration diminue avec l'âge, car la répétition des épisodes de CVO entraîne une atrophie de la rate. Seuls les patients ayant gardé leur rate pourront faire des séquestrations à l'âge adulte (SC, S β +thal. ou SS peu symptomatiques). L'hyperbilirubinémie due à l'hémolyse chronique ferait partie de la physiopathologie des calculs biliaires pouvant faire poser l'indication d'une cholécystectomie [9].

Les autres causes d'anémie aiguë sont l'infection par érythrovirus (parvovirus B19) et les hémolyses post-transfusionnelles retardées qui surviennent entre 5 à 14 jours après une transfusion avec un tableau de CVO. En suivant le rendement transfusionnel une disparition rapide d'Hb A provenant des transfusions est constatée.

Une susceptibilité aux infections bactériennes

Elles touchent surtout l'enfant, par dysfonctionnement splénique, puis l'adolescent et l'adulte par asplénie fonctionnelle secondaire à des infarctus spléniques récidivants [10]. Les germes retrouvés sont les germes encapsulés et intracellulaires : les pneumopathies à *Streptococcus pneumoniae* ou à *Haemophilus influenzae*, les méningites à *Neisseria meningitidis* ainsi que les ostéomyélites à *salmonella*. Ces complications sont prévenues par la vaccination contre le pneumocoque, le méningocoque (sérotypes A et C) et *Haemophilus* qui est systématique.

Syndrome thoracique aigu

C'est une complication grave, engageant parfois le pronostic vital. C'est la première cause de décès chez les jeunes adultes. Elle associe un infiltrat pulmonaire d'apparition récente à la radiographie de thorax, associé à une douleur thoracique, une dyspnée, une hypoxémie et, ou une fièvre de plus de 38°5 C^{et}, ou une toux [11]. Il s'agit d'une atteinte pulmonaire aiguë (*acute lung injury*) chez un patient drépanocytaire dont la physiopathologie est multifactorielle et incomplètement élucidée. Dans 16 % des cas une thrombose pulmonaire a été retrouvée. L'atélectasie, la vaso-occlusion *in situ*, des infections à germes intracellulaires ont été décrites durant les syndromes thoraciques aigus. Il peut être accompagné d'une HTAP aiguë qui est un facteur de gravité [12].

Complications chroniques

Le phénotype des patients drépanocytaires est très différents les uns des autres, plusieurs types de complications peuvent atteindre ces patients.

- **La cardiomyopathie drépanocytaire** est peu étudiée, les patients homozygotes présentent des anémies chroniques et ces patients ont des hyper débits. Ils développent parfois des cardiomyopathies dilatées. L'HTAP a été décrite comme un facteur

péjoratif au cours de l'évolution de la maladie. Cependant il s'agit rarement d'une HTAP précapillaire.

- **La néphropathie chronique** évolue peu à peu vers l'insuffisance rénale, l'évolution de cette pathologie ressemble à la néphropathie diabétique, cependant les atteintes tubulaires ne sont pas rares.
- **La vasculopathie cérébrale** se développe dans l'enfance et l'écho doppler trans-crânien est l'examen de référence chez l'enfant drépanocytaire. Suite à la détection d'une macrovasculopathie cérébrale les enfants suivent un programme transfusionnel. Chez les adultes la recherche par IRM cérébrale est indiquée.
- **La rétinopathie drépanocytaire** touche toutes les formes du syndrome drépanocytaire majeur et peut provoquer des décollements de rétine, des hémorragies intra-vitréennes, des ischémies maculaires notamment.
- **Les ostéonécroses** sont des complications très fréquentes, des traitements conservateurs par ponction réinjection de moelle osseuse peuvent permettre de ne pas recourir à la mise en place de prothèse articulaire ou la retarder.

Le cas particulier de la grossesse. C'est une situation à risque avec une morbi- mortalité materno-fœtale augmentée [13]. Le risque d'éclampsie est important. Le suivi nécessite une collaboration étroite entre les différents intervenants. Lors de l'accouchement tous les facteurs nécessaires à la vaso-occlusion sont réunis ; le jeun, le stress, et des efforts à glotte fermée. La transfusion ou l'échange transfusionnel est une solution pour éviter une complication en per et post partum. Cependant elle n'est pas toujours possible en raison des allo-immunisations ou des antécédents d'hémolyse post- transfusionnelle retardée même si les RAI restent négatives. L'anticoagulation préventive est systématique en post partum. Idéalement les parturientes devraient être suivies dans un service d'obstétrique à proximité d'une réanimation et d'une antenne de l'EFS.

Du fait des complications chroniques de la drépanocytose, ces patients bénéficient plus fréquemment d'un acte chirurgical (cholécystectomie, arthroplastie de hanche, notamment) par rapport au reste de la population générale [14]. C'est à cette occasion que l'anesthésiste réanimateur est concerné d'autant plus que 25 à 30 % des patients opérés présenteront une complication postopératoire [15]. La fréquence des complications postopératoires de la drépanocytose dépend du type d'intervention. En effet, en 1995 Koshy *et al.* [16] ont analysé de manière rétrospective 1079 interventions chirurgicales chez le drépanocytaire. Les plus fréquentes étaient la cholécystectomie, la splénectomie, le curetage utérin, césarienne, amygdalectomie, et arthroplastie. Dans cette étude, les complications pouvaient concerner jusqu'à 19 % des patients opérés.

PARTICULARITÉS DE LA PRISE EN CHARGE PÉRIOPÉRATOIRE

La prise en charge de ces patients est par définition multidisciplinaire associant anesthésistes, chirurgiens, et spécialistes des hémoglobinopathies (interniste, généticien ou hématologue). Ces patients sont le plus souvent suivis dans un centre de référence. En plus des éléments habituellement recherchés lors de toute consultation d'anesthésie (allergies, évaluation des voies aériennes, capacité à l'effort notamment) c'est un instant privilégié de s'assurer que le

patient est suivi dans un centre de référence, d'éduquer le patient aux mesures préventives (vaccins à jour en rapport avec l'asplénie et également contre la grippe, l'hépatite B, hydratation régulière et abondante) comme le préconise la Haute Autorité de Santé (HAS), dans son protocole national de diagnostic et de soins concernant les syndromes drépanocytaires majeurs [17,18]. La concertation avec le médecin référent qui suit le patient est fondamentale et guide l'évaluation préopératoire. Ce dialogue permet d'apprécier la gravité et le retentissement fonctionnel de la maladie chez les patients ayant un syndrome drépanocytaire majeur, d'une part en fonction des antécédents de CVO et transfusionnels, et d'autre part en fonction du degré d'évolution des complications dégénératives. Les éléments péjoratifs sont essentiellement représentés par les antécédents d'AVC, de syndrome thoracique aigu, la notion d'épisodes de défaillance viscérale (cardiaque, respiratoire ou rénale) et d'hémolyse post-transfusionnelle retardée ou une allo immunisation complexe. La concertation avec le chirurgien est également nécessaire, afin de connaître le déroulement de l'acte ainsi que ses complications potentielles. En effet, la procédure chirurgicale en fonction de sa durée, de son risque hémorragique, de son retentissement respiratoire, hémodynamique ou métabolique, influe sur le risque théorique de complications vaso-occlusives. Les examens complémentaires comportent un hémogramme ainsi qu'un bilan prétransfusionnel (mise à jour de la carte de groupe sanguin et de la RAI). Les autres examens complémentaires (ECG, radiographie thoracique, échocardiographie, EFR notamment) seront prescrits en fonction des complications de la drépanocytose et de la chirurgie prévue. En pratique ces examens sont disponibles dans le cadre du suivi régulier du patient. Enfin les stigmates d'une crise drépanocytaire (fièvre, anémie, douleur) ou d'un contexte infectieux sont recherchés pouvant faire reporter la procédure si elle n'est pas urgente. D'éventuelles déformations osseuses, pouvant influencer sur la technique d'anesthésie (intubation, anesthésie locorégionale) sont également recherchées. L'abord veineux est souvent difficile, voire impossible, nécessitant dans certains cas d'adapter la stratégie anesthésique (repérage échographique, induction par voie inhalée, voire mise en place d'un abord veineux central).

La fréquence des complications périopératoires est élevée chez les drépanocytaires. La baisse préopératoire du taux d'HbS (<40 %) diminue l'incidence de ces complications en diminuant le risque de polymérisation de l'HbS [19]. Ces objectifs sont définis après concertation multidisciplinaire (type et durée de la chirurgie, évolution et complications de la drépanocytose). Ils peuvent être atteints selon deux méthodes [20,21]. La transfusion simple, possible si le chiffre d'hémoglobine de départ est bas (<7g/dl), est au mieux réalisée une semaine et, ou éventuellement juste avant l'intervention, en maintenant l'hématocrite inférieure à 35 %. Cette technique semble efficace lors d'une chirurgie peu traumatisante, chez l'adulte ayant un risque de CVO faible. La diminution modérée de la concentration d'HbS, induite par la transfusion, est majorée par la durée de vie courte des drépanocytes et l'action inhibitrice de la transfusion sur la production médullaire. L'exsanguino-transfusion (EST) est préférée si l'hémoglobine de base est plus élevée (>10 g/dl), et ce d'autant que le seuil critique d'HbS souhaité est bas. Le plus souvent partielle, l'EST permet d'abaisser le taux d'HbS jusqu'à un niveau fonction des risques inhérents à l'intervention ou au terrain. Cette méthode permet un contrôle précis du taux d'HbS et de l'hématocrite, tout en respectant l'état hémodynamique du sujet. Cependant, elle doit être idéalement pratiquée 24 à 48 heures avant l'intervention et requiert une équipe disposant des machines d'érythrocytaphérèse. Le sang utilisé, doit être déleucocyté et phénotypé et tenir compte des anticorps déjà produits par les

patients afin de réduire le risque d'allo-immunisation. Il est important de signaler que le support transfusionnel n'est pas systématique. L'échange transfusionnel ou la transfusion simple sera décidé au cas par cas en fonction des antécédents du patient, le type de chirurgie et les possibilités transfusionnelles. Ces indications changent également entre la prise en charge pédiatrique et adulte.

Une étude multicentrique a comparé les complications péri opératoires chez 551 adultes drépanocytaires devant subir une intervention chirurgicale, en fonction du régime transfusionnel préopératoire [15]. Les patients étaient répartis par tirage au sort soit dans un groupe visant un taux d'hémoglobine S < 30 %, soit dans un groupe recevant un régime transfusionnel limité pour obtenir un taux d'hémoglobine de 10 g/dl, avec un taux d'hémoglobine S autour de 60 %. Il n'a pas été observé de différence en termes de complications péri opératoires graves selon le régime transfusionnel. La transfusion préopératoire peut être évitée, sauf anémie aiguë (Hb<6g/dl), dans le cadre de la chirurgie mineure telle que la circoncision, la cure de hernie inguinale ou la pose d'aérateurs transtympaniques [22]. C'est en s'appuyant sur les études sus-citées que la HAS recommande, en cas d'intervention supérieure ou égale à une heure, sur la paroi abdominale ou thoracique ou d'amygdalectomie, une préparation transfusionnelle sauf cas particulier à discuter avec le médecin référent [23]. Le risque de complications péri opératoire est majoré par le contexte d'urgence. La transfusion préopératoire est largement conseillée, parallèlement au saignement chirurgical (équivalent d'une EST). Seule la chirurgie sous CEC représente un risque majeur imposant une EST pour ramener le taux d'HbS à moins de 20 %, parfois même en présence d'un simple trait drépanocytaire [24].

Les facteurs provoquant les crises sont la déshydratation, les changements de températures, le stress, l'acidose et l'hypoxie. Tous ces éléments peuvent s'observer durant la période périopératoire.

L'hydratation. L'apport hydrique intraveineux devrait être systématique à partir du moment où les patients sont à jeun.

La kinésithérapie respiratoire doit être proposée lors d'une intervention abdominale ou thoracique (spirométrie incitative).

La prémédication repose sur des agents peu déprimeurs respiratoires (hydroxyzine 1 mg/kg).

La prévention de l'hypothermie commence dès l'arrivée du patient au bloc opératoire (matelas chauffant) et se poursuit en réchauffant les solutés de perfusion. L'installation doit être rigoureuse en évitant les zones de compression, sources de stase sanguine.

La pose d'une voie veineuse périphérique peut être problématique chez ces patients dont le capital veineux est réduit par les transfusions, les bilans sanguins et l'administration fréquente d'antalgique par voie intraveineuse. Chez l'enfant, la pose de la perfusion pourra être facilitée après induction au masque par sevoflurane. La pose d'une voie veineuse centrale sera parfois nécessaire [25].

La surveillance peropératoire repose sur le monitoring habituel, la surveillance de la température étant systématique. Un monitoring plus invasif peut être envisagé en fonction du type de chirurgie et du retentissement de la maladie sur les grandes fonctions. Chez l'adulte, un cathéter veineux central peut s'avérer nécessaire compte tenu de la dégradation du capital veineux.

L'interprétation de l'oxymétrie de pouls doit être nuancée chez le sujet HbSS. En effet la PaO₂ correspondant aux chiffres de SpO₂ doit être théoriquement déduite en fonction de la courbe de dissociation du sujet HbSS (déviée à droite). Ainsi une SpO₂ de 96 % correspond à une PaO₂ d'environ 90 mmHg chez le sujet HbSS et à une PaO₂ d'environ 70 mmHg chez le sujet sain [26]. La précision de la SpO₂ est également diminuée lors de l'anémie (surestimation de la désaturation) et en présence de méthémoglobine (sous-estimation de la désaturation).

D'une façon générale tous les agents d'induction de l'anesthésie peuvent être utilisés. Le choix se fera plus sur les comorbidités que présente le patient (insuffisance cardiaque, rénale notamment). Chez l'enfant, l'induction par voie inhalée au sévoflurane reste la référence. Elle permet une veinodilatation, facilitant ainsi la pose de l'accès veineux une fois le niveau d'anesthésie adéquat atteint.

L'antibiothérapie prophylactique peut être adaptée en fonction des antécédents infectieux du sujet. L'administration d'antibiotique est nécessaire, même pour une cholécystectomie qui est une situation fréquente et qui ne requiert pas d'antibioprophylaxie chez le sujet non drépanocytaire.

L'anesthésie locorégionale est possible, cependant il faut tenir compte de l'anxiété engendrée qui est un facteur déclenchant des crises. L'hydratation et l'oxygénothérapie y sont également associées.

Le refroidissement fréquent sous anesthésie péri médullaire doit être prévenu systématiquement. En cas d'anesthésie locale, la prilocaïne (présente sous forme de crème avec de la lidocaïne) est déconseillée compte tenu du risque de méthémoglobinémie qui majore l'hypoxie tissulaire. L'anesthésie générale peut être combinée à l'analgésie locorégionale anticipant ainsi la prise en charge de la douleur postopératoire.

La préoxygénation ainsi que la ventilation contrôlée peuvent se faire à l'aide d'une pression expiratoire positive entre 5 et 10 cmH₂O afin de prévenir les atélectasies alvéolaires, source potentielle de complication pulmonaire postopératoire [27]. Le volume courant est réglé entre 8 et 10ml/kg de poids idéal théorique, la FiO₂, initialement supérieure à 50 % sera adaptée afin d'obtenir une SpO₂>95 %. Le retrait de la sonde d'intubation est effectué chez un patient réchauffé, décurarisé, non algique, sans broncho aspiration (pourvoyeuse d'atélectasies pulmonaires et d'hypoxie postopératoire).

D'une façon générale, les impératifs de l'anesthésie du patient drépanocytaire reposent avant tout sur la prévention de l'hypoxie, de l'hypovolémie, de l'hypothermie (réchauffement externe et des solutés avec monitoring), et de l'acidose (elle est le plus souvent contrôlée en augmentant le volume minute surtout lors des cholécystectomies sous cœlioscopies ou lors de la levée de garrot (ischémie-reperfusion). L'utilisation de garrot est évitée tant que possible, et lorsque celle-ci est indispensable les durées de garrot sont réduites.

La période postopératoire est à risque de complications (CVO, syndrome thoracique aigu). En effet, lors de la phase de réveil il existe une augmentation de la consommation d'oxygène majorée par l'hypothermie et les frissons. Les objectifs de la période per opératoire seront poursuivis (prévention de l'hypoxie, de l'hypovolémie, de l'hypothermie et de l'acidose). L'oxygénothérapie est systématique dès l'arrivée en salle de surveillance postinterventionnelle (SSPI), et doit être poursuivie pendant 24 à 48 heures, surtout si une analgésie morphinique est prescrite. Au moindre signe de syndrome thoracique aigu, une radiographie de thorax sera demandée en SSPI. La douleur postopératoire, augmente la

consommation d'oxygène et peut engendrer des situations d'hypoxémie et d'atélectasies (hypoventilation alvéolaire, en chirurgie thoracique ou abdominale, par limitation de la course diaphragmatique). L'hypoxémie est connue pour être un des facteurs déclenchant des CVO. C'est pourquoi elle doit être prise en charge de manière rapide et efficace. En l'absence de contre-indications, tous les médicaments antalgiques habituellement utilisés peuvent être prescrits. L'analgésie locorégionale et la morphine restent les méthodes de références lors de douleurs sévères. Les patients drépanocytaires semblent avoir des douleurs plus intenses et plus difficiles à contrôler que les patients non drépanocytaires. En effet, une étude rétrospective a retrouvé des scores de douleur plus élevés accompagnés d'une plus grande consommation de morphine chez les patients drépanocytaires opérés d'une cholécystectomie par voie coelioscopique [28]. Cette différence pourrait être liée à un métabolisme accru de la morphine par les microsomes hépatiques chez les patients drépanocytaires [29,30] ou la prise fréquente des antalgiques de palier II à domicile dont il faut tenir compte lors de la consultation préopératoire. Ces doses élevées sont parfois faussement interprétées, par l'équipe soignante, comme une accoutumance aux morphiniques, limitant ainsi la prise en charge de la douleur [31]. En postopératoire la morphine est utilisée par voie intraveineuse en titration. L'entretien de l'analgésie sera réalisé le plus souvent par une ACP de morphine. La nalbuphine peut être intéressante dans la prise en charge de douleurs modérées, notamment chez l'enfant. Son principal inconvénient est l'existence d'un effet plafond au-delà de la dose de 0,3 mg/kg intraveineuse. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être utilisés, en l'absence de contre-indications (rénale notamment), comme coanalgésiques.

La complication la plus grave en postopératoire est le syndrome thoracique aigu. Plus tôt le diagnostic est fait, meilleurs seront sa prise en charge et son pronostic. Le dépistage est essentiellement clinique. Une auscultation pulmonaire biquotidienne est recommandée en postopératoire. Les patients doivent signaler toute gêne respiratoire ou dyspnée et le personnel médical et paramédical doit être sensibilisé à ces signes. En dehors du contexte opératoire la drépanocytose est une maladie accompagnée de syndrome douloureux. La crise douloureuse est la manifestation clinique la plus fréquente de la drépanocytose et est la première cause d'hospitalisation [8]. Elle est due à la falciformation des hématies en milieu hypoxique et inflammatoire [32]. Les patients drépanocytaires sont aussi exposés à d'autres causes de douleurs : STA, ostéomyélite, ostéonécrose aseptique de la tête fémorale et humérale, tassement vertébral, ulcère de jambe chronique, cholécystite, et priapisme [33]. Pourtant, une méta-analyse regroupant neuf études constatait le manque d'études concernant la prise en charge de la douleur chez les patients drépanocytaires. Aucune étude ne s'intéressait à la douleur chronique et le peu concernant la douleur aiguë était de faible puissance [34]. De même, il ne faut pas négliger la prise en charge psychologique de ces patients atteints d'une affection chronique [35]. Le traitement de la douleur est avant tout préventif. L'éviction des facteurs favorisant les CVO : anxiolyse, réchauffement, hydratation, oxygénation, est essentielle. L'hydroxyurée, améliore la rhéologie des hématies et stimule la production d'HbF, empêchant ainsi la polymérisation de l'HbS. La transfusion, malgré son efficacité sur la prévention des CVO, n'est pas retenue dans cette indication du fait des complications chroniques qu'elle engendre (hémochromatose) [36]. Le plus souvent, la douleur évolue depuis plusieurs jours lorsque les patients consultent [37]. L'antalgique de référence durant l'hospitalisation reste la morphine et ses dérivés. Ils sont administrés par voie intraveineuse ou rarement sous-cutanée chez les patients ne disposant pas d'accès veineux. L'urgence est à

la titration de morphine, permettant une efficacité rapide et une moindre fréquence d'effets indésirables (sédation, apnée). L'utilisation de PCA chez le patient hospitalisée est recommandée. Des antalgiques de palier 1 (paracétamol), parfois des AINS (en l'absence de contre-indications) et des antiémétiques sont associés. Les patients drépanocytaires présentent des douleurs difficiles à contrôler et consomment plus de morphine que dans la population générale. Cette nécessité de recours à de fortes doses de morphine peut être faussement interprétée comme une accoutumance et être une limite à la prise en charge de la douleur [28-31]. La rapidité de mise en œuvre permettrait de réduire le nombre et la durée d'hospitalisation pour CVO [38]. Même si leur efficacité dans la prise en charge curative de la douleur du drépanocytaire n'est pas formellement prouvée, l'oxygénothérapie et l'hydratation sont souvent prescrites [38]. En cas d'échec de l'analgésie morphinique, certaines études ont montré l'intérêt de l'analgésie péridurale [39,40].

LES THALASSEMIES

Les thalassémies (anémie méditerranéenne) sont des maladies génétiques de transmission autosomique récessive dues à des anomalies quantitatives de production d'Hb par défaut de gènes codant pour la chaîne α ou β de l'hémoglobine. L'hémoglobine normale est composée à 97 % d'hémoglobine A (2 chaînes α et 2 chaînes β), à 2-3% d'hémoglobine A2 (2 chaînes α et 2 chaînes 0 et à moins de 1 % d'hémoglobine fœtale). Dans les α thalassémies ce sont les chaînes α qui manquent et dans le β thalassémie les chaînes β . Les manifestations cliniques vont de l'anémie hypochrome microcytaire à la forme majeure de l'anémie de Cooley (β thalassémie majeure) la plus sévère des anémies hémolytiques. C'est le déséquilibre du ratio des chaînes α /les chaînes non α qui définit la sévérité de la maladie. Les chaînes libres altèrent la membrane érythrocytaire, ce qui entraîne une hémolyse et accélère l'apoptose. Les β thalassémies mineures sont évoquées devant une élévation du taux d'hémoglobine A2, et la présence d'une microcytose en absence de carence en fer. Elles sont asymptomatiques mais justifient un conseil génétique avant une conception. Les β thalassémies homozygotes peuvent être intermédiaires (production d'hémoglobine autour de 6 à 10g/dl) ou majeures et exiger dans ce dernier cas des transfusions itératives. Ce sont les caractéristiques des mutations qui peuvent aider dans la définition de classification intermédiaire ou majeure. Les thalassémiques majeures nécessitent un programme transfusionnel au long cours. Les β thalassémies sont très fréquentes dans le pourtour méditerranéen et en Asie. La fréquence est maximale au niveau du pourtour méditerranéen, du Moyen-Orient, du Sud-Est asiatique et des populations migrantes et ethnies originaires de ces régions [41].

Les α thalassémies sont les plus fréquentes en Asie [42,43]. La délétion d'un ou deux gènes α est asymptomatique, la délétion de trois gènes α entraîne une hémoglobinoses H, où la production d'hémoglobine est autour de 6 à 10g/dl, la délétion de quatre gènes α est létale.

Dans la β thalassémie la mutation concerne le gène codant pour les chaînes β sur le chromosome 11. Les lésions les plus fréquentes sont les mutations ponctuelles qui peuvent être responsables entre autres de la production d'un ARNm non fonctionnel ou absent par mutation, d'un défaut de maturation de l'ARNm, de défauts quantitatifs de transcription liés à une mutation touchant une séquence de régulation ou le promoteur. Il existe au moins 300

mutations différentes responsables des thalassémies, localisées à divers niveaux des gènes. Les syndromes thalassémiques sont la conséquence d'une insuffisance de la synthèse d'une ou de plusieurs chaînes de globine. De multiples défauts moléculaires peuvent être en cause et aboutissent à un déséquilibre du ratio entre les chaînes α et β qui sont normalement autour de 1,0. Il existe un déséquilibre de synthèse entre les chaînes avec une production en excès de la chaîne non affectée. Ce sont les chaînes « célibataires », non appariées, qui entraînent toute la physiopathologie de la maladie. Dans la β thalassémie il y a un excès de production de chaîne α , dans l' α thalassémie il y a un excès de production de chaînes γ ou β . Une α thalassémie dont les gènes codant pour la chaîne α sont au nombre de quatre au niveau du chromosome 16 est caractérisée par un rapport α /non α inférieur à 1, une β thalassémie par un ratio α /non α supérieur à 1. Ainsi, chez les patients atteints de forme sévère de β thalassémie, il existe des agrégats de chaînes α déposés sur la membrane squelettique érythrocytaire, ces agrégats induisent des anomalies de l'hydratation et de la déformabilité cellulaire associées à une rigidification des globules rouges. Leur plasticité n'étant pas suffisante pour circuler dans les microvaisseaux et franchir les sinus du système réticuloendothélial, les érythrocytes sont hémolysés.

Formes cliniques

Thalassémie homozygote ou β thalassémie ou maladie de Cooley

L'anémie apparaît après 3 mois (à la naissance, l'hémoglobine F est majoritaire), il existe une pâleur cutanéomuqueuse, un retard staturo-pondéral, une hépatosplénomégalie, un subictère ou un ictère franc. Il existe un aspect particulier du faciès avec déformation mandibulaire et implantation anormale des dents [44]. L'hyperplasie médullaire entraîne un épaississement de la voûte crânienne, un amincissement global des corticales osseuses et une ostéoporose généralisée [44]. Les infections à répétitions, le retard staturo-pondéral et pubertaire caractérisent cette forme. Sur le plan biologique, l'hémogramme montre une anémie majeure (4 à 7 g/dl), microcytaire ou hypochrome, liée à une érythropoïèse inefficace et une hyperhmyse, le frottis montre des réticulocytes anormaux (inférieur à 100 giga/l), des microcytes, une poïkilocytose avec annulocytes, des leptocytes, des globules rouges en cible, des ponctuations basophiles et une érythroblastopénie. Le myélogramme montre une hyperplasie érythroblastique importante (60 à 90 % d'érythroblastes), ainsi que des dysmorphies des érythroblastes. L'excès de chaîne favorise l'apoptose des érythroblastes, l'érythropoïèse est inefficace (dysérythropoïèse). Les histiocytes macrophages sont nombreux et surchargés en fer. L'anémie est centrale (hémolyse intramédullaire, érythropoïèse inefficace), hémolytique, et aggravée par l'hémodilution (hépatosplénomégalie, hypersécrétion d'érythropoïétine). Sur le plan biochimique, il existe une hypersidérémie et une hyperferritinémie et un bilan d'hémolyse perturbé (augmentation de la bilirubine libre). L'électrophorèse de l'hémoglobine montre une hémoglobine F entre 50 et 95 %, une hémoglobine A entre 5 et 45 % dans les β thalassémie et 0 % dans les β 0-thalassémies. Le taux de l'hémoglobine A2 est normal ou augmenté. La prise en charge repose sur les transfusions itératives et la chélation du fer (maintient d'un taux d'hémoglobine au dessus de 10g/dl), une greffe de moelle (d'un donneur intrafamilial compatible) qui permet la guérison, une surveillance régulière de l'état clinique et du taux d'hémoglobine, les taux d'hémoglobine pré-et post-transfusionnel doivent être confrontés aux quantités transfusées, la consommation

mensuelle et annuelle doit être calculée, une splénectomie en cas d'hypersplénisme ce qui est constant, une supplémentation en acide folique (systématique) [45].

Le pronostic de la thalassémie chez les patients traités par transfusion a été amélioré par l'utilisation de chélateur de fer. La principale cause de décès reste l'atteinte cardiaque par hémochromatose. Soixante-huit pour cent des patients italiens nés après 1970 ont atteint l'âge de 35 ans [45]. Les autres complications de la maladie sont l'atteinte hépatique et endocrinienne due à la surcharge en fer, l'ostéoporose, les complications thromboemboliques, surtout chez les splénectomisés, les infections virales post-transfusionnelles, les complications infectieuses de la splénomégalie, les ulcères de jambes, la lithiase vésiculaire pigmentaire, les alloimmunisations antileucoplaquettaires, les épisodes d'érythroblastopénies liées au parvovirus B19, la grossesse à risque (risque de toxémie).

β-Thalassémies hétérozygotes (thalassémie mineure)

Ces sujets sont habituellement bien portants, le taux d'hémoglobine est normal ou peu diminué (10-13g/dl), la réticulocytose est normale, le frottis peut montrer une anisocytose, une poïkilocytose, une microcytose avec élévation de l'hémoglobine A2 (>3,5 % en absence de carence martiale), ce qui est caractéristique de la maladie. C'est l'importance de l'anémie et des besoins transfusionnels qui amène à différencier les maladies thalassémiques homozygotes majeures et intermédiaires. Ces patients ont une production résiduelle d'hémoglobine ne nécessitant pas de transfusion itérative [46]. L'expression clinique de la thalassémie va de l'absence de manifestations cliniques jusqu'à la dépendance transfusionnelle. Le traitement est à discuter au cas par cas.

PARTICULARITÉS DE LA PRISE EN CHARGE PÉRIOPÉRATOIRE

En cas de β-thalassémie

Ces patients sont souvent pris en charge lors d'une splénectomie (à cause d'un hypersplénisme) ou lors d'une cholécystectomie qui est fréquente, car la lithiase biliaire complique souvent l'hyperhémolyse. En outre ces patients peuvent être opérés pour une dysmorphie faciale, pour une fracture spontanée notamment. L'objectif est de maintenir un taux minimal d'hémoglobine à 7g/dl. Il faut anticiper des difficultés d'intubation par les possibles déformations osseuses de la face.

Le patient doit être transfusé avec des concentrés déleucocytés, phénotypés et compatibilisés. La leucopénie qui accompagne l'hypersplénisme peut favoriser l'infection périopératoire. Les schémas d'antibioprophylaxie ne sont pas modifiés. En cas de splénectomie la vaccination antipneumococcique est obligatoire. Une thrombopénie induite par l'hypersplénisme doit être corrigée le jour de l'intervention par la transfusion de culots plaquettaires si le taux est inférieur à 50 000/mm³.

En postopératoire d'une splénectomie le patient devra bénéficier d'un traitement par antiagrégant et une anticoagulation prolongée en raison des risques thrombotiques importants. La surcharge en fer entraîne des complications viscérales après 15 ans d'évolution de la maladie chez les patients souvent transfusés. Les complications cardiovasculaires devront être

recherchées (ECG, échographie cardiaque) ainsi qu'une éventuelle cirrhose. Les complications comme une hyperparathyroïdie, une hypothyroïdie et un diabète sont secondaires à l'hémochromatose. Il n'y a pas de contre indication aux différents agents de l'anesthésie. La surveillance de la pression artérielle par voie sanguine est conseillée en cas de splénectomie qui est une intervention potentiellement hémorragique.

CONCLUSION

L'espérance de vie des patients porteurs d'hémoglobinopathie s'est considérablement allongée expliquant l'apparition des complications viscérales chroniques qu'il faut détecter et prévenir.

L'élément clé dans la prise en charge de ces patients reste la collaboration et la communication entre les différents intervenants (anesthésiste, chirurgien, médecin référent d'hémoglobinopathies et de l'EFS). Ces patients devraient être pris en charge dans des établissements qui ont l'habitude de ces pathologies et doivent être dotés de services de réanimation, avoir accès rapide aux transfusions et avoir des médecins connaissant ces pathologies. Des éléments simples tels que le contrôle de la volémie, l'oxygénation, la prévention de l'hypothermie et de l'acidose et le traitement de la douleur peuvent diminuer le risque de complications postopératoires.

D'autre part la situation transfusionnelle des patients est un élément limitant à prendre en compte systématiquement.

RÉFÉRENCES

- [1] Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 1639-44.
- [2] Isbell TS, Sun CW, Wu LC, Teng X, Vitturi DA, Branch BG, et al., SNO-hemoglobin is not essential for red blood cell dependent hypoxic vasodilation. *Nat Med* 2008 ;14 : 773-7.
- [3] Bardakdjian J, Wajcman H. Epidemiology of sickle cell anemia. *Rev Prat* 2004 ; 54 : 1531-3.
- [4] Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE). Bilan d'activité 2002.
- [5] Labie D, Elion J. Génétique et physiopathologie de la drépanocytose. In : Girot R, Bégue P, Galactéros F, editors. *La drépanocytose*. Paris : John Libbey, 2003. p. 1-11.
- [6] Kaul DK, Nagel RL. Sickle cell vasoocclusion: many issues and some answers. *Experientia* 1993 ; 49 : 5-15.
- [7] Firth PG, Head CA. Sickle cell disease and anesthesia. *Anesthesiology* 2004 ; 101 : 766-85.
- [8] Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, Milner PF, Rosse WF, Vichinsky E, et al. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 11-6.
- [9] Schubert TT. Hepatobiliary system in sickle cell disease. *Gastroenterology* 1986 ; 90 : 2013-21.

- [10] Brown AK, Sleeper LA, Miller ST. Reference values and hematologic changes from birth to 5 years in patients with sickle cell disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994 ; 148 : 796-802.
- [11] Gladwin MT, Vichinsky E. Pulmonary complications of sickle cell disease. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 2254-65.
- [12] Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1855-65.
- [13] Berkane N, Stefanescu D, Haddad B, Mathieu E, Uzan S. Complications et prise en charge de la grossesse chez la femme drépanocytaire. In : Girot R, Bégué P, Galactéros F, editors. *La drépanocytose*. Paris : John Libbey, 2003. p. 237-46.
- [14] Buck J, Davies SC. Surgery in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2005 ; 19 : 897-902.
- [15] Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, Earles AN, Black D, Koshy M, 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.
- [16] Koshy M, Weiner SJ, Miller ST, Sleeper LA, Vichinsky E, Brown AK, et al. Surgery and anesthesia in sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Diseases. *Blood* 1995 ; 86 : 3676-84.
- [17] Haute Autorité de Santé. Guide affection de longue durée. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Janvier 2010. p. 1-86. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/ald_10_guide_drepano_adulte_web.pdf. Dernier accès le 16 août 2012.
- [18] Haute Autorité de Santé. Guide affection de longue durée. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Janvier 2010. p. 1-69. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/ald_10_pnds_drepano_enfant_web.pdf. Dernier accès le 16 août 2012.
- [19] Ware R, Filston HC, Schultz WH, Kinney TR. Elective cholecystectomy in children with sickle hemoglobinopathies. Successful outcome using a preoperative transfusion regimen. *Ann Surg* 1988 ; 208 : 17-22.
- [20] Bischoff RJ, Williamson A, Dalali MJ, Rice JC, Kerstein MD. Assessment of the use of transfusion therapy perioperatively in patients with sickle cell hemoglobinopathies. *Ann Surg* 1988 ; 207 : 434-8.
- [21] Riddington C, Williamson L. Preoperative blood transfusions for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001 ; 3 : CD003149.
- [22] Griffin TC, Buchanan GR. Elective surgery in children with sickle cell disease without preoperative blood transfusion. *J Pediatr Surg* 1993 ; 28 : 681-5.
- [23] Haute Autorité de Santé. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent. Septembre 2005. p. 1-32. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Drepanocytose_reco.pdf. Dernier accès le 16 août 2012.
- [24] Yousafzai SM, Ugurlucan M, Al Radhwan OA, Al Otaibi AL, Canver CC. Open heart surgery in patients with sickle cell hemoglobinopathy. *Circulation* 2010 ; 121 :14-9.

- [25] Shah N, Landi D, Shah R, Rothman J, De Castro LM, Thornburg CD. Complications of implantable venous access devices in patients with sickle cell disease. *Am J Hematol* 2012 ; 87 : 224-6.
- [26] Rackoff WR, Kunkel N, Silber JH, Asakura T, Ohene-Frempong K. Pulse oximetry and factors associated with hemoglobin oxygen desaturation in children with sickle cell disease. *Blood* 1993 ; 81 : 3422-7.
- [27] Rusca M, Proietti S, Schnyder P, Frascarolo P, Hedenstierna G, Spahn DR. Prevention of atelectasis formation during induction of general anesthesia. *Anesth Analg* 2003 ;97 : 1835-9.
- [28] Crawford M, Galton S, Naser B. Postoperative morphine consumption in children with sickle-cell disease. *Pediatr Anaesth* 2006 ; 16 : 152-7.
- [29] Dampier C, Sety BN, Logan J, Dean R. Intravenous morphine pharmacokinetics in pediatric patients with sickle cell disease. *J Pediatr* 1995 ; 126 : 461-7.
- [30] Nagar S, Remmel RP, Hebbel RP, Zimmerman CL. Metabolism of opioids is altered in liver microsomes of sickle cell transgenic mice. *Drug Metab Dispos* 2004 ; 32 : 98-104.
- [31] Elander J, Lusher J, Bevan D, Telfer P, Burton B. Understanding the causes of problematic pain management in sickle cell disease: evidence that pseudoaddiction plays a more important role than genuine analgesic dependence. *J Pain Symptom Manage* 2004 ; 27 : 156-69.
- [32] Kaul D, Hebbel RP. Hypoxia/reoxygenation causes inflammatory response in transgenic sickle mice but not in normal mice. *J Clin Invest* 2000 ; 106 : 411-20.
- 31 Benjamin LJ, Dampier CD, Jacox A, et al. Guideline for the Management of Acute and Chronic Pain in Sickle Cell Disease. Glenview, IL: American Pain Society; 1999: 1-87.
- [33] Dunlop R, Bennett KC. Pain management for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 : CD003350.
- [34] Barrett DH, Wisotzek IE, Abel GG, Pouleau JL, Platt AF, Pollard WE, et al. Assessment of psychosocial functioning of patients with sickle cell disease. *South Med J* 1988 ; 81 : 735–50.
- [35] Miller S, Abboud M, Berman B, Miller S, Abboud M, Berman B, et al. Impact of chronic transfusion on incidence of pain and acute chest syndrome during the Stroke Prevention Trial (STOP) in sickle-cell anemia. *J Paediatr* 2001 ; 139 : 785-9.
- [36] Jacob E, Miaskowski C, Savedra M, Beyer JE, Treadwell M, Styles L. Changes in intensity, location, and quality of vaso-occlusive pain in children with sickle cell disease. *Pain* 2003 ; 102 : 187-93.
- [37] Benjamin LJ, Swinson GI, Nagel RL. Sickle cell anemia day hospital: an approach for the management of uncomplicated painful crises. *Blood* 2000 ; 95 : 1130-37.
- [38] Claster S, Vichinsky EP. Managing sickle cell disease. *BMJ* 2003 ; 327 : 1151-5.
- [39] Yaster M, Tobin JR, Billett C, Casella JF, Dover G. Epidural anesthesia in the management of severe vaso-occlusive sickle cell crisis. *Pediatrics* 1994 ; 93 : 310-5.
- [40] Labat F, Dubousset AM, Baujard C, Wasier AP, Benhamou D, Cucchiario G. Epidural analgesia in a child with sickle disease complicated by acute abdominal pain and priapism. *Br J Anaesth* 2001 ; 87 : 935-6.
- [41] Mouélé R, Pambou O, Feingold J, Galactéros F. Alpha-thalassemia in Bantu population from congo-brazaville: its interaction with sickle cell anemia. *Hum Hered* 2000 ; 50 : 118-45.
- [42] Chen FE, Ooi C, Ha SY, Cheung BM, Todd D, Liang R, et al. Genetic and clinical features of hemoglobin H disease patients. *N engl J Med* 2000 ; 343 : 544-50.

- [43] Weatherall DJ, Clegg JB, Higgs DR, Wood WG. Thalassemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic bases of inherited diseases. Toronto. MacGraw-Hill. 1989. p. 2315-32.
- [44] Girot R, de Montalembert M. Syndromes thalassémiques. In: Schaison G, Baruchel A, Leblanc T, editors. Hématologie de l'enfant. Paris. Flammarion Médecine-Sciences. 1995. p. 109-17.
- [45] Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stephano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et al. Survival and complication in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004 ; 89 : 1187-93.
- [46] Ho PJ, Hall GW, Luo LY, Weatherall DJ, Thein SL. Beta-thalassemia intermedia: it is possible constantly to predict phenotype from genotype? *Br J Haematol* 1998 ; 100 :295-300.