



FACULTÉ  
DE MÉDECINE

UNIVERSITÉ LIBRE DE BRUXELLES



## Anesthésie du patient drépanocytaire dans un environnement à ressources limitées : expérience au Cameroun.

**Thèse présentée par Dominique DJOMO TAMCHOM**

en vue de l'obtention du grade académique de docteur en Sciences Médicales

Année académique 2022-2023

Sous la direction du Professeur Luc VAN OBERGH, promoteur  
et du Professeur Michel BAURAIN, co-promoteur

### **Jury de thèse**

- Président** : Professeur Georges CASIMIR (Université libre de Bruxelles)  
**Rapporteur** : Professeur Luc VAN OBERGH (Université libre de Bruxelles)  
**Membre** : Professeur Béatrice GULBIS (Université libre de Bruxelles)  
**Membre** : Professeur Nicolas LEFEVRE (Université libre de Bruxelles)  
**Membre** : Professeur Philippe DONY (Université libre de Bruxelles)  
**Membre** : Professeur Vincent BONHOMME (Université de Liège)  
**Membre** : Professeur Thomas FUCHS BUDER (Université de Lorraine Nancy, France)



## REMERCIEMENTS

**A mon épouse Fanny laure et mes filles, Stella, Maria et Ariana :** à qui je dédie cette thèse. Je ne serais rien sans votre soutien affectif et votre présence. Merci pour tous les sacrifices consentis pendant ces années marquées par mes multiples absences prolongées.

**A mes parents,** pour m'avoir soutenu et encouragé en m'apportant tout ce dont j'avais besoin depuis le bas âge pour réaliser mon rêve qui était celui de devenir médecin.

**Au Professeur Luc Van Obbergh,** vous avez eu la gentillesse de m'encadrer dans ce travail de thèse. Votre grande rigueur scientifique et disponibilité m'ont grandement aidé dans l'élaboration de celui-ci. Travailler à vos côtés est toujours aussi enrichissant. J'ai pu apprécier et bénéficier de vos nombreux conseils mais aussi de vos qualités humaines exceptionnelles durant ces dernières années. Je vous en suis très reconnaissant.

**Au Professeur Brigitte Ickx,** pour votre enseignement, votre encadrement tout au long de mon passage dans votre département et vos encouragements avant le début et pendant ces travaux.

**Au Professeur Michel Baurain,** Vos travaux dans le domaine de la curarisation rendent votre avis sur ce travail essentiel. Vos conseils et votre disponibilité avant le début et tout au long de ces travaux ont été très précieux.

**A mon comité d'accompagnement,** pour avoir accepté spontanément de suivre mes travaux.

**A mon jury de thèse,** pour votre disponibilité et votre contribution scientifique.

**Au Professeur Emile Mboudou et au Professeur Jacob Souopbgui,** coordonnateurs Sud et Nord du PFS-2016 Laparoscopie Cameroun, pour m'avoir donné l'opportunité de réaliser cette thèse.

**A Thierry Walrawens,** pour toute la motivation et son soutien indéfectible dès l'initiation de ce projet.

**A toute les équipes (anesthésistes, chirurgiens et infirmières),** avec qui nous avons réalisé des missions de chirurgie et d'enseignement au Cameroun durant toutes ces années.

**A Gèneviève Degimnee et à Fabienne Cheron,** avec qui j'ai passé beaucoup de beaux moments durant ces années en Belgique, pour le soutien qu'elles m'ont toujours apporté lors des inévitables épisodes de découragement que suscite le processus de réalisation d'un tel travail. Vous avez toujours été là pour m'aider à surmonter toutes les difficultés auxquelles je pouvais être confronté. Un grand MERCI pour tout!

**Au FOSFOM et à l'ARES** pour les opportunités et le soutien durant ces années de formation et de travaux de recherche en Belgique.

**Au Service d'anesthésié-réanimation d'Erasmus** qui m'a grandement ouvert ses portes.

**A mon frère Raoul, mes sœurs Cathérine et Patricia, ma belle-famille de Metz et Uckange, mes amis Steve Ebana, Diomède Noukeu, Fabrice et Lionie Wandji, Augustin Neiman, Malik Zebouchi, Wendy Fernandez, Ionut Tabolcea, Thomas Mirlan, Kimberly, Céline** pour leur soutien sans faille durant ces dernières années.

A Tous ceux que je n'ai pas cité, mais que je n'oublie pas.

## RESUME

### **Introduction**

La drépanocytose est la pathologie génétique la plus fréquente au monde touchant plus de 50 millions de personnes dont 38 millions en Afrique subsaharienne. C'est une maladie chronique génétique à transmission autosomique récessive liée à une anomalie structurale et qualitative de l'hémoglobine. Au Cameroun, 4000 enfants naissent drépanocytaires chaque année. Toutes les tranches d'âges sont touchées et les jeunes de 10 à 29 ans représentent 89,2% des malades. L'espérance de vie pour un drépanocytaire est de 25 ans. Ces patients sont plus susceptibles de subir une intervention chirurgicale au cours de leur vie que la population générale en raison de la nature des complications de cette maladie. La procédure anesthésique nécessite plusieurs impératifs notamment la prévention de tous les facteurs de risque de falciformation afin de limiter les risques de complication postopératoire. Le patient drépanocytaire peut également présenter différentes réponses pharmacologiques aux anesthésiques en l'occurrence aux curares, dues à plusieurs altérations pathologiques, y compris les anomalies de la microcirculation, l'anémie chronique, ou une insuffisance rénale progressive.

### **Méthodologie**

Des études de type transversal descriptif (enquêtes à l'aide de questionnaire) et de type prospectif descriptif et observationnel (comparaison à un groupe témoin) ont été réalisées. Nos travaux se sont déroulés au Cameroun et pour la plupart du temps dans les villes de Douala et Yaoundé mais aussi dans les principales villes des huit autres régions du pays. Les blocs opératoires de quelques hôpitaux de référence des différentes villes ont servi de lieu de collecte de la plupart de nos données : conduite de l'anesthésie avec monitoring de la curarisation, surveillance postopératoire, identification des complications postopératoires et recherche des facteurs favorisant lesdites complications.

### **Résultats**

L'enquête a montré que sur 35 médecins anesthésistes inclus dans l'étude, 29 (82,9 %) avaient pris en charge des malades pour des procédures chirurgicales d'urgence et électives. La plupart d'entre eux 27 (77,1%) n'avaient jamais demandé de consultation d'hématologie avant une intervention chirurgicale. Seuls 6 (17,1%) anesthésistes disposaient d'un protocole rédigé pour la prise en charge préopératoire des drépanocytaires dans les hôpitaux où ils exerçaient. Au total, 124 patients atteints de drépanocytose ont été recrutés de manière prospective ; 64 étaient des hommes et 60 des femmes, soit un sex-ratio de 0,93. Le taux de complications postopératoires était de 23,4 % (29/124) et le taux de décès de 3,2 % (4/124). Les sujets féminins



ont eu plus de complications que les sujets masculins  $p < 0,05$ . Le nombre de crises vaso-occlusives subies par an, a montré un impact significatif sur la survenue des complications postopératoires  $p < 0,05$ . La chirurgie laparoscopique a eu moins de complications postopératoires 5/46 (10,9%) que la laparotomie 14/43 (32,5%). La technique chirurgicale pour les procédures abdominales a eu un impact significatif sur la survenue de complications postopératoires  $p < 0,05$ . Le type de chirurgie ( $p = 0,198$ ) et la technique d'anesthésie ( $p = 0,225$ ) n'ont pas montré d'impact significatif sur la survenue de complications postopératoires.

Le délai d'action du rocuronium était plus long chez les patients drépanocytaires [moyenne  $\pm$  écart-type (minimum-maximum)],  $[6,3 \pm 2,1 (1,8-10) \text{ min}]$  que dans le groupe témoin  $[2,5 \pm 0,6 (1,4-3,5) \text{ min}]$  ( $P < 0,01$ ). La durée d'action clinique était plus courte chez les patients drépanocytaires  $[19,2 \pm 7,1 (13-41) \text{ min}]$  par rapport au groupe témoin  $[28,9 \pm 6,9 (21-48) \text{ min}]$  ( $P < 0,01$ ). Le délai avant la première réinjection était plus court dans le groupe de patients drépanocytaires  $[27,7 \pm 7,9 (19-49) \text{ min}]$  que dans le groupe témoin  $[39,9 \pm 8,7 (30-56) \text{ min}]$  ( $P < 0,01$ ).

## **Conclusion**

L'anesthésie du patient drépanocytaire au Cameroun fait face à des challenges tels que le nombre réduit de médecins anesthésistes, la non harmonisation des pratiques et la faible implication des hématologues et autres spécialistes de cette maladie dans la préparation de ces patients à la chirurgie. Bien que les pratiques courantes sont différentes de celles des milieux à ressources élevées, l'incidence des complications postopératoires et les complications rencontrées ne sont pas significativement différentes. Une susceptibilité aux complications postopératoires y est particulièrement notée chez les femmes drépanocytaires ainsi que chez ceux présentant plus fréquemment des crises vaso-occlusives. L'utilisation du monitoring de la curarisation dès l'induction anesthésique a permis de constater un délai d'action plus long du rocuronium chez ces patients comparé à celui observé dans la population générale. L'enseignement, l'éducation et des protocoles facilement applicables dans ce contexte spécifique, associant entre autres une meilleure prise en charge de la drépanocytose en dehors des phases aiguës, le choix de la laparoscopie dans la mesure du possible lors des chirurgies abdominales et l'utilisation systématique du monitoring du bloc neuromusculaire lors de l'usage des curares permettraient d'améliorer la morbidité et la mortalité postopératoires chez les patients drépanocytaires.

## SUMMARY

### **Introduction**

Sickle cell disease is the most common genetic disorder in the world, affecting more than 50 million people, including 38 million in sub-Saharan Africa. It is a chronic genetic disease with autosomal recessive transmission linked to a structural and qualitative anomaly of the haemoglobin. In Cameroon, 4000 children are born with sickle cell disease each year. All age groups are affected and young people aged between 10 and 29 years represent 89.2% of sufferers. The life expectancy for a sickle cell patient is 25 years. These patients are more likely to undergo surgery in their lifetime than the general population due to the nature of the complications of this disease. The anaesthetic procedure requires several imperatives including the prevention of all risk factors for sickle cell disease in order to limit the risk of postoperative complications. The sickle cell patient may also have different pharmacological responses to anaesthetics, in this case neuromuscular blockers, due to several pathological alterations, including microcirculation abnormalities, chronic anaemia, or progressive kidney failure.

### **Methodology**

Descriptive cross-sectional studies (questionnaire surveys) and descriptive prospective and observational studies (comparison with a control group) were carried out. Our work took place in Cameroon, mostly in the cities of Douala and Yaoundé, but also in the main cities of the country's eight other regions. The operating theatres of a few reference hospitals in the different cities were used to collect most of our data: anaesthesia with monitoring of neuromuscular block, postoperative monitoring, identification of postoperative complications and research into the factors favouring the said complications.

### **Results**

The survey showed that of 35 anaesthesiologists included in the study, 29 (82.9%) had managed patients for emergency and elective surgical procedures. Most of them 27 (77.1%) had never requested a haematology consultation before surgery. Only 6 (17.1%) anaesthesiologists had a written protocol for the preoperative management of sickle cell patients in the hospitals where they practised.

A total of 124 patients with sickle cell disease were prospectively enrolled; 64 were male and 60 female, giving a sex ratio of 0.93. The rate of post-operative complications was 23.4% (29/124) and the death rate was 3.2% (4/124). The female subjects had more complications than the male subjects  $p < 0.05$ . The number of vaso-occlusive crises experienced per year showed

a significant impact on the occurrence of post-operative complications  $p < 0.05$ . Laparoscopic surgery had fewer post-operative complications 5/46 (10.9%) than laparotomy 14/43 (32.5%). The surgical technique for the abdominal procedures had a significant impact on the occurrence of post-operative complications  $p < 0.05$ . The type of surgery ( $p = 0.198$ ) and the anaesthesia technique ( $p = 0.225$ ) did not show a significant impact on the occurrence of post-operative complications.

The onset time of rocuronium was longer in sickle cell patients [mean  $\pm$  SD (extremes)], [6.3 $\pm$ 2.1 (1.8-10) min] than in the control group [2.5 $\pm$ 0.6 (1.4-3.5) min] ( $P < 0.01$ ). The clinical duration was shorter in sickle cell patients [19.2 $\pm$ 7.1 (13-41) min] when compared to the control group [28.9 $\pm$ 6.9 (21-48) min] ( $P < 0.01$ ). The time before the 1<sup>st</sup> incremental dose was given, was shorter in the sickle cell patients group [27.7 $\pm$ 7.9 (19-49) min] compared to the control group [39.9 $\pm$ 8.7 (30-56) min] ( $P < 0.01$ ).

## **Conclusion**

Anaesthesia for sickle cell patients in Cameroon faces challenges such as the limited number of anaesthesiologists, non-harmonisation of practices and the low involvement of haematologists and other specialists in this disease for the preparation of these patients for surgery. Although current practices differ from those in high-resource settings, the incidence of postoperative complications and the complications encountered are not significantly different. A susceptibility to postoperative complications is particularly noted in women with sickle cell disease as well as in those with more frequent vaso-occlusive crises. The use of neuromuscular block monitoring from the time of anaesthetic induction resulted in a longer onset time of action with a shorter duration of action of rocuronium in these patients compared to the general population. Teaching, education and protocols that are easily applicable in this specific context, including better management of sickle cell disease outside of the acute phases, the choice of laparoscopy whenever possible during abdominal surgery and the systematic use of neuromuscular block monitoring when using neuromuscular blockers, would make it possible to improve postoperative morbidity and mortality in sickle cell patients.

## ABREVIATIONS

ADN : acide desoxyribonucléique

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

AIVOC : anesthésie intraveineuse par objectif de concentration

AVC : accident vasculaire cérébral

BIS : index bispectral

BPGM : bisphosphoglycérate mutase

2,3-BPG : 2,3-biphosphoglycérate

2,3-DPG : 2,3-diphosphoglycérate

CARE score: Cardiac Anesthesia Risk Evaluation score

CEC : circulation extracorporelle

CRP : protéine C-réactive

CO : monoxyde de carbone

CO<sub>2</sub> : dioxyde de carbone

CVO : crise vaso-occlusive

DTC : doppler transcrânien

ECG: électrocardiogramme

EuroSCORE : European System for Cardiac Operative Risk Evaluation

EtCO<sub>2</sub> : pression télé-expiratoire de gaz carbonique

ETT : échographie transthoracique

ETO : échographie transoesophagien

GRSS : globule rouge falciforme

Hb : hémoglobine

HbA : hémoglobine adulte

HbA2 : hémoglobine adulte composant mineur

HbF: hémoglobine fœtal

HbS: hémoglobine S

HTA : hypertension artérielle

HTAP : hypertension artérielle pulmonaire

IRM : imagerie par résonance magnétique

MFIU : mort fœtale intra-utérine

NFS : numération formule sanguine

NO : oxyde nitrique

PO<sub>2</sub> : pression partielle en oxygène

PaO<sub>2</sub> : pression partielle artérielle en oxygène

PCA : analgésie contrôlée par le patient

PCT : procalcitonine

PNI : pression artérielle non invasive

RCIU : retard de croissance intra-utérine

SpO<sub>2</sub> : saturation pulsée en oxygène

STA : syndrome thoracique aiguë

## TABLE DES MATIERES

1. Introduction générale.....	1
1.1 Première partie : Hémoglobines normales .....	2
1.1.1 Structure de l'hémoglobine normale.....	3
1.1.2 Fonction de l'hémoglobine .....	6
1.1.2.1 Association et dissociation du couple hémoglobine - oxygène.....	7
1.1.2.2 Affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène.....	7
1.1.2.2.1 Effet du pH.....	8
1.1.2.2.2 Effet du CO <sub>2</sub> .....	8
1.1.2.2.3 Effet du 2,3-bisphosphoglycérate.....	9
1.1.2.2.4 Effet de la température.....	9
1.2 Deuxième partie : Hémoglobinopathies .....	10
1.2.1 Anomalies de la synthèse des chaînes de globine.....	11
1.2.1.1 Thalassémies.....	11
1.2.1.1.1 Alpha-thalassémie.....	11
1.2.1.1.2 Bêta-thalassémie.....	11
1.2.1.2 Persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale.....	12
1.2.2 Anomalies de structure des chaînes de globine .....	12
1.2.3 Drépanocytose.....	12
1.2.3.1 Définition.....	12
1.2.3.2 Classification.....	13
1.2.3.3 Epidémiologie.....	13
1.2.3.3.1 Dans le monde.....	13
1.2.3.3.2 En Afrique.....	15
1.2.3.4 Physiopathologie.....	17

1.2.3.4.1 Diminution de la solubilité des molécules d'HbS.....	18
1.2.3.4.2 Diminution in vivo de l'affinité de l'HbS pour l'oxygène.....	18
1.2.3.4.3 Auto amplification.....	18
1.2.3.4.4 Occlusion microvasculaire.....	19
1.2.3.4.5 Hyperplasie vasculaire intimale.....	19
1.2.3.4.6 Thrombose.....	19
1.2.3.4.7 Infarctus osseux et embolies graisseuses.....	20
1.2.3.4.8 Anomalies de la vasomotricité.....	20
1.2.3.5 Manifestations cliniques de la drépanocytose.....	21
1.2.3.5.1 De l'âge de trois mois à cinq ans.....	22
1.2.3.5.1.1 Anémie.....	22
1.2.3.5.1.2 Sepsis et infections.....	22
1.2.3.5.1.3 Crises vaso-occlusives.....	22
1.2.3.5.2 De l'âge de cinq ans à l'adolescence.....	23
1.2.3.5.2.1 Crises vaso-occlusives.....	23
1.2.3.5.2.2 Autres atteintes.....	23
1.2.3.5.2.3 Priapisme.....	23
1.2.3.5.2.4 Retard de croissance.....	23
1.2.3.5.3 A l'âge adulte.....	24
1.2.3.6 Complications évolutives de la drépanocytose.....	24
1.2.3.6.1 Crises vaso-occlusives.....	24
1.2.3.6.2 Complications cardiovasculaires.....	25
1.2.3.6.3 Complications pulmonaires.....	25
1.2.3.6.3.1 Hypertension artérielle pulmonaire.....	25
1.2.3.6.3.2 Syndrome restrictif.....	25

1.2.3.6.4	Syndrome thoracique aigu.....	26
1.2.3.6.4.1	Clinique.....	26
1.2.3.6.4.2	Facteurs de risque.....	26
1.2.3.6.4.3	Physiopathologie.....	26
1.2.3.6.5	Complications rénales.....	27
1.2.3.6.6	Complications cérébrales.....	28
1.2.3.6.7	Complications hépato-biliaires et digestives.....	28
1.2.3.6.8	Complications osseuses, ostéoarticulaires.....	29
1.2.3.6.9	Autres complications.....	29
1.2.3.6.9.1	Oculaires.....	29
1.2.3.6.9.2	Auditives.....	29
1.2.3.6.9.3	Cutanées.....	29
1.2.3.6.9.4	Hématopoïétiques.....	29
1.2.3.7	Traitement de la drépanocytose.....	29
1.2.3.7.1	Mesures préventives.....	30
1.2.3.7.2	Mesures thérapeutiques.....	30
1.2.3.7.3	Thérapeutiques d'avenir.....	32
1.3	Troisième partie: Prise en charge anesthésique et drépanocytose.....	33
1.3.1	Evaluation et optimisation préanesthésique.....	34
1.3.1.1	Bilan préopératoire.....	35
1.3.1.2	Risque préopératoire.....	35
1.3.1.3	Prévention des crises.....	36
1.3.1.4	Stratégie transfusionnelle.....	37
1.3.2	Gestion de l'anesthésie.....	40
1.3.2.1	Prémédication.....	40



1.3.2.2	Monitoring et surveillance peropératoire.....	41
1.3.2.3	Induction.....	41
1.3.2.4	Installation.....	42
1.3.2.5	Entretien de l'anesthésie.....	42
1.3.2.5.1	Prévention de l'hypoxie.....	42
1.3.2.5.2	Prévention de l'hypovolémie.....	42
1.3.2.5.3	Prévention de l'hypothermie.....	42
1.3.2.5.4	Prévention de l'acidose.....	42
1.3.2.5.5	Réveil.....	43
1.3.3	Prise en charge post-opératoire.....	43
1.3.3.1	Stratégie transfusionnelle.....	43
1.3.3.2	Analgesie post-opératoire.....	44
1.3.3.2.1	Morphiniques.....	44
1.3.3.2.2	Analgesiques minimales.....	44
1.3.3.2.3	Analgesie et anesthésie loco-régionales.....	44
1.3.4	Cas particuliers.....	45
1.3.4.1	Obstétrique.....	45
1.3.4.2	Chirurgie cardio-thoracique.....	46
1.3.4.3	Chirurgie d'urgence.....	46
1.3.4.4	Chirurgie orthopédique.....	47
1.3.4.5	Cholécystectomie.....	47
1.4	Quatrième partie: Curarisation.....	48
1.4.1	Historique de la curarisation.....	49
1.4.2	Physiologie neuromusculaire.....	50
1.4.3	Classification des curares et leur mode d'action.....	50

1.4.3.1 Curares dépolarisants.....	50
1.4.3.2 Curares non dépolarisants.....	51
1.4.4 Paramètres d'un bloc neuromusculaire.....	51
1.4.4.1 Dose efficace 95% (DE 95%).....	51
1.4.4.2 Puissance d'un curare .....	51
1.4.4.3 Délai d'action ou délai d'installation.....	51
1.4.4.4 Durée d'action clinique.....	51
1.4.4.5 Durée d'action totale.....	51
1.4.4.6 Index de récupération (IH 25-75).....	51
1.4.5 Curarisation et décurarisation.....	52
1.4.6 Monitoring de la curarisation.....	53
1.4.7 Curarisation en chirurgie laparoscopique.....	54
2. Buts du travail.....	55
2.1 Problème de recherche.....	56
2.2 Question de recherche.....	56
2.3 Type de recherche.....	56
2.4 Objectifs.....	57
2.4.1 Objectif général.....	57
2.4.2 Objectifs spécifiques.....	57
2.5 Hypothèse de recherche.....	57
3. Etude I: Pratiques des anesthésistes dans la prise en charge des patients drépanocytaires : Preuves empiriques au Cameroun.....	58
3.1 Matériel et méthodes.....	59
3.2 Résultats.....	61
3.3 Discussion.....	67

3.4 Conclusion.....	73
3.5 Publication: .....	73
4. Etude II: Incidence des complications postopératoires et facteurs influençant leur survenue chez les patients drépanocytaires dans un pays à faible revenu : Cas du Cameroun.....	74
4.1 Matériel et méthodes.....	75
4.2 Résultats.....	77
4.3 Discussion.....	80
4.4 Conclusion:.....	86
4.5 Publication:.....	86
5. Etude III: Pharmacodynamique du rocuronium chez des patients drépanocytaires.....	87
5.1 Matériel et méthodes.....	88
5.2 Résultats.....	91
5.3 Discussion.....	94
5.4 Conclusion.....	97
5.5 Publication.....	97
6. Limitations et perspectives.....	98
6.1 Limitations.....	99
6.1.1 Etude I.....	99
6.1.2 Etude II.....	99
6.1.3 Etude III.....	99
6.2 Perspectives.....	99
6.2.1 Elaboration d'un protocole de préparation des patients drépanocytaires à la chirurgie aisément applicable en ce contexte.....	100
6.2.2 Réalisation d'autres études.....	101

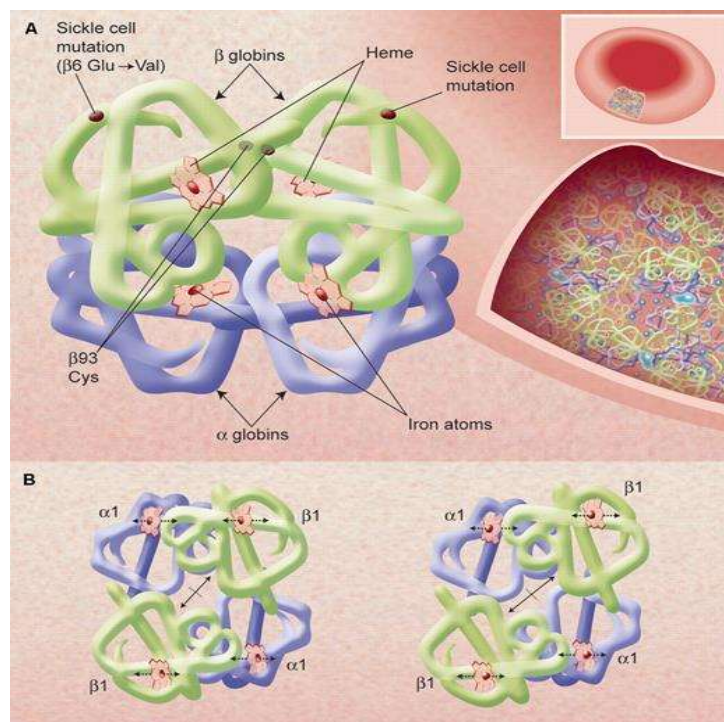
7. Conclusion générale.....	103
8. Références.....	105
9. Articles originaux.....	121
10. Annexes.....	150

# **1. Introduction générale**

## **1.1. Première partie : hémoglobines normales**

### 1.1.1. Structure de l'hémoglobine normale

Trois hémoglobines différentes sont trouvées lors de l'analyse de l'hémoglobine chez l'adulte: l'hémoglobine A (HbA, hémoglobine adulte), HbA2 (hémoglobine adulte, composant mineur) et HbF (hémoglobine fœtale). L'étude des hémoglobines, à la fois normales et mutantes, a fourni un aperçu fondamental des relations structure-fonction des protéines en général et, en particulier, de la base moléculaire du transport de l'oxygène. Avec la découverte selon laquelle l'hémoglobine falciforme a une mobilité électrophorétique anormale, a commencé l'ère de la médecine moléculaire<sup>1</sup>. Avec l'avènement de la technologie de l'ADN recombinant, la recherche sur l'hémoglobine a fourni des informations précoces et importantes sur l'organisation et la régulation des gènes ainsi que sur la manière dont l'ontogénie affecte l'expression des gènes<sup>2</sup>. L'hémoglobine adulte (HbA) est un hétérotétramère de 64,4 kd constitué de deux paires de chaînes polypeptidiques de globine: une paire de chaînes alpha et une paire de chaînes non alpha. Le tétramère d'hémoglobine est une molécule globulaire (5,0 x 5,4 x 6,4 nm) avec un seul axe de symétrie. Chez tous les vertébrés, l'hémoglobine contenue dans les globules rouges est un hétérotétramère constitué de deux types de sous-unités, formées chacune par le repliement de huit hélices autour d'une molécule d'hème<sup>3</sup>.

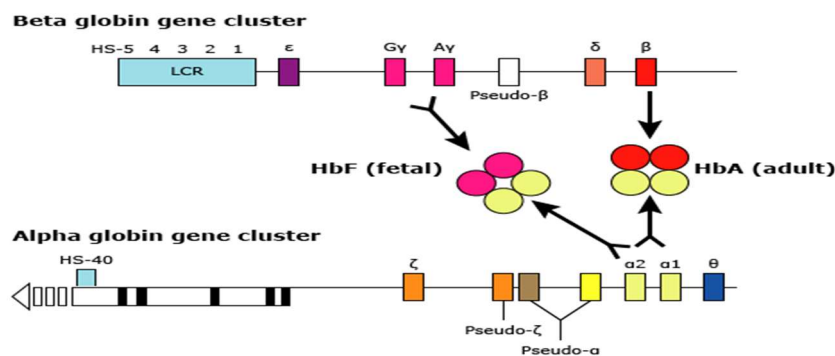


*Figure 1 : Tétramère de la molécule d'hémoglobine*

*Modifiée Selon [https://ash.silverchair-cdn.com/ash/content\\_public/journal/blood/112/10/10.1182\\_blood-2008-04-078188/7/m](https://ash.silverchair-cdn.com/ash/content_public/journal/blood/112/10/10.1182_blood-2008-04-078188/7/m) Ces schémas sont basés sur des dessins d'Irving M. Geis. Illustration par Alice Y. Chen.*

Les chaînes polypeptidiques sont repliées de telle sorte que les quatre groupes d'hème se trouvent dans des fentes sur la surface de la molécule à égale distance les uns des autres. La globine est constituée de 2 chaînes alpha et de 2 chaînes bêta dont la structure varie en fonction du stade de développement. Les chaînes alpha-globine contiennent 141 acides aminés (résidus) tandis que les chaînes de type bêta contiennent 146 acides aminés. Environ 75% de l'hémoglobine se présentent sous la forme d'une hélice alpha. La structure spatiale de l'hémoglobine dépend de la nature et de la séquence des acides aminés constituant les chaînes. Deux copies du gène de l'alpha-globine (HBA2, HBA1, également appelées locus d'alpha-globine 1 et 2) sont situées sur le chromosome 16 avec le gène zêta embryonnaire (HBZ). Il n'y a pas de substitut à l'alpha-globine dans la formation de l'une des hémoglobines normales (Hb) présentes après la naissance (par exemple, HbA, HbA2 et HbF). Le gène unique bêta-globine (HBB, également appelé locus bêta de l'hémoglobine) réside sur le chromosome 11 au sein d'un groupe de gènes qui contient également un gène embryonnaire de type bêta, le gène epsilon (HBE1), les gènes fœtaux ou gamma-globine dupliqués et presque identiques (HBG2, HBG1), et le gène delta-globine faiblement exprimé (HBD).

## Chromosome 11



## Chromosome 16

Figure 2 : Groupes de gènes alpha et bêta globine

Modifiée selon <http://globin.cse.psu.edu/html/images.html>.

La structure d'acides aminés primaires des chaînes de globine constitutives dicte la structure quaternaire, qui à son tour, est à la base de la capacité de l'hémoglobine à se lier rapidement à l'oxygène dans les poumons et à le décharger dans les tissus. Une telle fonction peut être altérée par la présence de mutations supplémentaires, des modifications du pH et de la concentration



de 2,3-bisphosphoglycérate (2,3-BPG, précédemment appelé 2,3-diphosphoglycérate ou 2,3-DPG).

Chez l'homme, plusieurs hémoglobines se succèdent au cours de la vie, et, à tout moment, il en existe plusieurs simultanément. Ces hémoglobines se distinguent par la nature des sous-unités qui les constituent. Au cours de l'évolution ontogénique, le profil des hémoglobines change deux fois. La première de ces commutations (ou « switch ») coïncide avec le passage de la vie embryonnaire à la vie fœtale, la seconde avec celui de la vie fœtale à la vie adulte<sup>4</sup>. Les hémoglobines embryonnaires qui contiennent des chaînes de type zêta (HBZ) - ou epsilon (HBE1) -globine sont principalement le produit des érythroblastes du sac vitellin et ne sont détectables que pendant les tout premiers stades de l'embryogenèse, à l'exception des traces trouvées dans l'alpha thalassémie sévère. Au début du développement, entre les semaines 4 et 14 de gestation, l'embryon humain synthétise trois hémoglobines distinctes. Ces hémoglobines embryonnaires sont, dans leur ordre de formation respectivement, Hb Gower I - zêta<sup>2</sup> / epsilon<sup>2</sup> ; Hb Portland - zêta<sup>2</sup> / gamma<sup>2</sup> et Hb Gower II - Alpha<sup>2</sup> / epsilon<sup>2</sup><sup>5</sup>. Vers la 14<sup>ème</sup> semaine de gestation environ, après l'établissement de l'érythropoïèse dans le foie et la rate fœtaux, ces hémoglobines embryonnaires sont complètement remplacées par l'hémoglobine fœtale (HbF). Après la huitième semaine de gestation, l'hémoglobine fœtale (HbF, alpha<sup>2</sup>gamma<sup>2</sup>) devient l'hémoglobine prédominante du fœtus et ses taux continuent d'augmenter jusqu'à la moitié de la gestation. Dès la 30<sup>ème</sup> semaine, la synthèse d'HbF décline au profit de l'HbA. A la naissance, l'érythropoïèse devient médullaire. Plusieurs mois après la naissance, l'HbF devient une hémoglobine mineure, constituant moins de 1% de l'hémoglobine totale chez l'adulte normal. La commutation est effectuée à 90 % à 6 mois après la naissance et à 95 % à 1 an après la naissance. Elle se termine vers 5-6 ans.

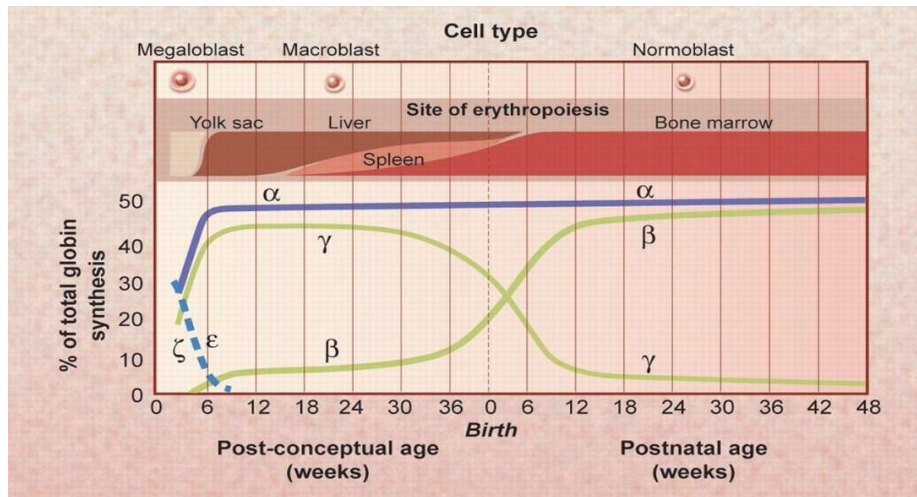


Figure 3 : Chronologie de l'expression des gènes de la globine humaine depuis les premiers stades du développement fœtal jusqu'aux changements qui se produisent à la naissance et au cours de la première année de vie.

Modifiée selon Wood (Br Med Bull. 1976; 32: 282) avec permission. Illustration par Alice Y. Chen.

On peut observer des variations des taux d'HbF chez les adultes en bonne santé, chez les patients atteints d'anémie falciforme et de thalassémie, et chez certains patients présentant des syndromes d'insuffisance médullaire héréditaire<sup>6,7</sup>.

		ADULTE	NOUVEAU-NE
<b>Hb A</b>	$\alpha_2\beta_2$	97 %	15 – 30 %
<b>HbA<sub>2</sub></b>	$\alpha_2\delta_2$	2 – 3 %	Traces
<b>Hb F</b>	$\alpha_2\gamma_2$	< 1 %	70 – 85 %
<b>HEMOGLOBINES EMBRYONNAIRES</b>			
	- Hb GOWER 1	$\zeta_2\epsilon_2$	
	- Hb GOWER 2	$\alpha_2\epsilon_2$	
	- Hb PORTLAND	$\zeta_2\gamma_2$	

Figure 4 : Formule moléculaire normale de l'hémoglobine selon le stade de développement

### 1.1.2. Fonction de l'hémoglobine

La fixation réversible d'oxygène est la fonction essentielle de l'hémoglobine : elle résulte d'un équilibre entre une forme relâchée à forte affinité pour l'oxygène et une forme contrainte à faible affinité<sup>3</sup>. Celle-ci permet de transporter et de délivrer de l'oxygène aux tissus à partir des poumons, bien qu'une autre fonction, à savoir la délivrance d'oxyde nitrique et la régulation du tonus vasomoteur, ait été postulée<sup>8,9</sup>.

### 1.1.2.1. Association et dissociation du couple hémoglobine-oxygène

L'oxygénation de l'hémoglobine en fonction de la concentration en oxygène est exprimée par une courbe sigmoïde d'association/dissociation hémoglobine-oxygène. L'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène peut être modifiée (c'est-à-dire décalée vers la droite ou vers la gauche) par divers facteurs exogènes.

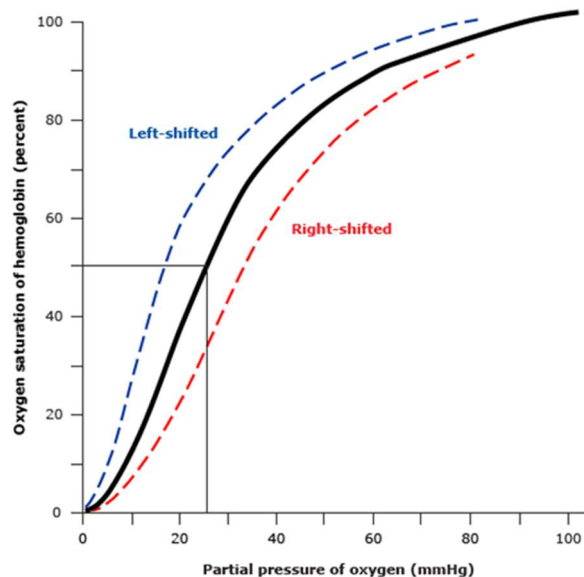


Figure 5 : Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine

Modifiée selon "2021 UpToDate, Inc. structure-and-function-of-normal-hemoglobins".

La forme de cette courbe est due à un phénomène connu sous le nom de coopérativité, par lequel la saturation partielle de l'hémoglobine en oxygène augmente l'affinité des hèmes restants pour l'oxygène. Le phénomène de coopérativité est dû au fait que la forme T (tendue) de l'hémoglobine a une affinité plus faible pour les ligands tels que l'oxygène et le monoxyde de carbone (CO) que la forme R (relâchée). Les protéines hème telles que les hémoglobines homotétramères H (beta4) et Bart (gamma4) n'ont pas la coopérativité des hémoglobines tétramères normales et ont une courbe hyperbolique.

### 1.1.2.2. Affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène

L'affinité de l'oxygène est généralement désignée par la  $P_{50}$ , qui est la pression partielle d'oxygène à laquelle l'hémoglobine est saturée à 50%. La  $P_{50}$  est normalement de 27 mmHg à 37°C et pH 7,4. L'affinité pour l'oxygène est modulée par le pH, le  $CO_2$ , le 2,3-BPG et la

température. Ces changements sont importants dans la capacité du corps à s'adapter à l'hypoxie et à l'anémie. La position et la forme de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine définissent la quantité d'oxygène qui est déchargée au niveau du tissu à tout débit sanguin et concentration d'hémoglobine donnés. Lorsque la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine est décalée vers la droite, les globules rouges ont amélioré la libération d'oxygène ( $O_2$ ) lorsqu'ils passent d'une pression partielle en oxygène ( $pO_2$ ) artérielle normale (95 mmHg) à une  $pO_2$  veineuse mixte normale (40 mmHg). Ceci est dû au fait qu'avec cette diminution de  $pO_2$ , une partie plus raide de la courbe est englobée. Cette problématique concerne plusieurs situations cliniques. Certains mutants d'hémoglobine ont une courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine décalée vers la gauche, et la diminution de la libération d'oxygène stimule la production d'érythropoïétine et provoque une érythrocytose.

#### **1.1.2.2.1. Effets du pH**

L'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène augmente en fonction du pH sur une plage de 6,0 à 8,5, un phénomène connu sous le nom d'effet Bohr<sup>10</sup>. Un corollaire de cette relation est que la désoxyhémoglobine se lie plus fortement aux ions  $H^+$  que l'oxyhémoglobine. Dans des conditions physiologiques, une molécule d'hémoglobine libère environ 2,8  $H^+$  lors de l'oxygénation. Une partie importante de l'effet Bohr est due à une liaison saline intra-sous-unité entre l'imidazole chargé positivement de la bêta146 histidine et le carboxyle chargé négativement de la bêta94 aspartate. Ce pont salin contribue à stabiliser la conformation désoxy. Lorsque l'hémoglobine est oxygénée, ces liaisons sont rompues et des  $H^+$  sont libérés.

L'effet Bohr a deux conséquences physiologiques majeures :

- Premièrement, l'oxygène est plus facilement libéré au niveau des tissus métabolisant en raison d'une tension de dioxyde de carbone ( $CO_2$ ) plus élevée et d'un pH plus bas.
- Deuxièmement, l'oxygène est plus facilement absorbé dans la circulation pulmonaire où le pH est plus élevé en raison de l'efflux de  $CO_2$ .

#### **1.1.2.2.2. Effet du $CO_2$**

Le  $CO_2$  peut réagir avec les groupes amino libres aux extrémités N des chaînes alpha et bêta pour former des complexes carbamino. La désoxyhémoglobine forme ces complexes plus facilement que l'oxyhémoglobine; ainsi, à tout pH donné, le  $CO_2$  diminue l'affinité pour

l'oxygène. Normalement, environ 10% du CO<sub>2</sub> est transporté vers les poumons sous forme de carbaminohémoglobine.

#### **1.1.2.2.3. Effets du 2,3-bisphosphoglycérate**

Le 2,3-bisphosphoglycérate (2,3-BPG, anciennement appelé 2,3-diphosphoglycérate ou 2,3-DPG) est un puissant modulateur de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène. Il est normalement présent dans les globules rouges à une concentration d'environ 5 mmol / L et est synthétisé à partir du 1,3-BPG dans la voie glycolytique sous l'influence de l'enzyme bisphosphoglycérate mutase (BPGM).

- L'augmentation des niveaux de 2,3-BPG diminuant l'affinité pour l'oxygène, déplace la courbe de dissociation de l'oxygène de l'hémoglobine vers la droite et augmente l'apport d'oxygène aux tissus.
- La diminution des niveaux de 2,3-BPG due à une mutation du BPGM entraîne un déplacement vers la gauche de la courbe de dissociation de l'oxygène de l'hémoglobine, diminuant l'apport d'oxygène aux tissus. Il en résulte une augmentation compensatoire de la production d'érythropoïétine, une stimulation de l'érythropoïèse et le développement ultime d'une érythrocytose autosomique dominante.

#### **1.1.2.2.4. Effet de la température**

L'affinité de l'oxygène varie inversement avec la température. La diminution de l'affinité pour l'oxygène à une température corporelle élevée aide à décharger l'oxygène au niveau du tissu à un moment où les besoins en oxygène sont susceptibles d'être augmentés.

## **1.2. Deuxième partie : hémoglobinopathies**

Il existe deux types d'anomalies de l'hémoglobine, selon qu'elles portent soit sur la synthèse, soit sur la structure des chaînes de globine. Les hémoglobinopathies sont un groupe diversifié de troubles récessifs héréditaires comprenant les variantes structurelles de l'hémoglobine et les thalassémies<sup>11</sup>.

## **1.2.1. Anomalies de la synthèse des chaînes de globine**

### **1.2.1.1. Thalassémies**

Les thalassémies sont des anomalies de la régulation de la biosynthèse des chaînes de globine. C'est un groupe de troubles dans lesquels le rapport normal de la production d'alpha globine à la production de bêta globine est perturbé en raison d'une variante pathogène dans un ou plusieurs des gènes de la globine. Il peut s'agir d'une alpha ou bêta thalassémie selon que la chaîne déficiente soit de nature alpha ou bêta. Le déficit de synthèse peut être soit non compensé, soit partiellement compensé.

#### **1.2.1.1.1. Alpha-thalassémie**

L'alpha-thalassémie correspond à un déficit de synthèse des chaînes alpha de la globine. Normalement, la synthèse des chaînes alpha est codée par 4 gènes (2 gènes voisins situés sur chaque chromosome 16). Dans les alpha thalassémies, la synthèse de la chaîne alpha est altérée ce qui peut entraîner la synthèse de tétramères non fonctionnels. Elle affecte par conséquent la synthèse des trois hémoglobines physiologiques. En effet, selon que l'anomalie concerne une ou plusieurs des quatre chaînes, cette pathologie présente une expression clinique plus ou moins sévère. Elle peut être retrouvée dans l'ensemble des ethnies, mais sont plus fréquentes dans les populations originaires d'Asie du Sud-Est et d'Afrique sub-saharienne.

#### **1.2.1.1.2. Bêta-thalassémie**

La bêta-thalassémie est caractérisée par un déficit de synthèse des chaînes de globine bêta conduisant à un excès relatif de chaînes alpha. Seule la synthèse de l'hémoglobine A est affectée. Le déficit de synthèse d'hémoglobine peut être total ( $\beta^0$ thalassémie) ou partiel ( $\beta^+$ thalassémie). La sévérité de la thalassémie est fonction du déficit en chaînes bêta. Lorsqu'un seul gène est muté, on parle de thalassémie mineure ou trait bêta-thalassémique. Lorsque les deux gènes sont mutés, il s'agit d'une thalassémie majeure ou anémie de Cooley.

### **1.2.1.2. Persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale**

La persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale (PHHF) résulte de mutations qui ont pour conséquence une augmentation des chaînes de globine  $\gamma$  et par conséquent on observe une augmentation du taux d'HbF. L'expression du gène gamma-globine de l'HbF persiste à des niveaux élevés dans les cellules érythroïdes adultes. Des études moléculaires ont identifié deux grands groupes de troubles entraînant la PHHF<sup>7</sup>. Les formes pancellulaires caractérisées par des taux d'HbF chez les hétérozygotes de 15 à 35% avec une distribution pancellulaire presque uniforme d'HbF<sup>12</sup> ; et les formes hétérocellulaires caractérisées par des élévations modestes de l'HbF (généralement de 1 à 4%, mais parfois beaucoup plus élevées) réparties de manière inégale entre les cellules F .

### **1.2.2. Anomalies de structure des chaînes de globine**

On classe généralement les anomalies structurales de l'hémoglobine en variants fréquents ou relativement fréquents (hémoglobine S, hémoglobine E, hémoglobine C...) et en variants moins fréquents de gravité variable, allant de la simple curiosité génétique jusqu'à des tableaux cliniques sévères<sup>13</sup> . La plupart des anomalies de structure sont dues au remplacement par mutation d'un seul acide aminé sur l'une ou l'autre chaîne de globine. Dans la majorité des cas, une mutation ponctuelle dans la région codante de la chaîne de globine conduit à l'expression d'un variant. La majorité des variants structuraux sont latents<sup>14</sup> , d'autres par contre ont un retentissement clinique et biologique et sont à l'origine de pathologies plus ou moins sévères comme c'est le cas de l'HbS. Ces anomalies peuvent aboutir :

- à une modification de la charge de la molécule, qui entraîne une modification de la solubilité de l'hémoglobine et / ou à un changement des mobilités électrophorétiques (Hb C, Hb D-Punjab, Hb O-Arabe, Hb E .....)
- à une instabilité de l'hémoglobine;
- à une modification de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène;
- à la formation de méthémoglobine.

### **1.2.3. Drépanocytose**

#### **1.2.3.1. Définition**

Maladie héréditaire, la drépanocytose ou anémie falciforme est un trouble mendélien typique à transmission autosomique cliniquement récessive et biologiquement co-dominante, due à une mutation unique, ponctuelle, du 6ème 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 (l'acide glutamique de l'hémoglobine normale est remplacée par la valine)<sup>15</sup>. Cette mutation est responsable d'une modification structurale et fonctionnelle de l'hémoglobine (présence dans les hématies d'une hémoglobine anormale appelée hémoglobine S)<sup>16, 17</sup>.

### **1.2.3.2. Classification**

On distingue la drépanocytose hétérozygote ou porteur sain de l'hémoglobine S, qui est généralement asymptomatique, des syndromes drépanocytaires majeurs qui regroupent la drépanocytose homozygote (SS) et les hétérozygoties composites associant l'hémoglobine S à une autre hémoglobine anormale (C, D, O-Arab) ou une  $\beta$  thalassémie.

Les personnes possédant un ou plusieurs gènes mutants de la globine attirent l'attention des cliniciens lorsque la mutation affecte la solubilité, la stabilité, l'affinité pour l'oxygène ou la synthèse de l'hémoglobine. De loin, les plus importantes sont la drépanocytose homozygote (HbSS), les états hétérozygotes composés (par exemple, HbSC, drépanocytose-bêta-thalassémie) et les diverses thalassémies.

### **1.2.3.3. Epidémiologie**

#### **1.2.3.3.1. Dans le monde**

La drépanocytose est une maladie héréditaire de l'hémoglobine très répandue dans le monde (Figure 6). Elle existe essentiellement chez les populations noires. Cependant, elle n'est pas exclusive de ces populations, des cas ayant été décrits chez d'authentiques caucasiens, des populations arabes, etc...<sup>18</sup>. Cette maladie concerne un grand nombre de pays dans le monde (156 pays sur les cinq continents). Plus de 120 millions de personnes sont porteurs sains à travers la planète et environ 500 000 nouveaux nés naissent chaque année atteints de drépanocytose<sup>19</sup>. Le caractère dramatique de cette maladie est lié aux différents aspects tels que : c'est une maladie incurable à ce jour ; on enregistre plus de 200 000 décès dans le monde chaque année ; 50% des enfants malades décèdent avant 5 ans dans certaines régions et la maladie provoque des conséquences désastreuses sur les sujets<sup>19</sup>. Selon l'OMS, 300 000 enfants naissent chaque année dans le monde avec une anomalie majeure de l'hémoglobine dont la plus fréquente est la drépanocytose<sup>20</sup>. Elle est présente dans le bassin méditerranéen et dans tout le Moyen-Orient jusqu'en Arabie Saoudite. Elle est également présente dans le sous-continent indien. Dans ces régions, la drépanocytose y est présente avec des fréquences de porteurs du

trait entre 1 et 5% de la population. 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, et en Hollande<sup>21, 22</sup>.

En France en 2014, 485 syndromes drépanocytaires majeurs ont été dépistés. L'incidence moyenne de la drépanocytose en métropole était de 1/2364 en 2010, les trois-quarts des malades étant concentrés dans la région Ile-de-France<sup>23</sup>. La prévalence est en augmentation avec près de 20 000 patients en 2019, en lien avec le vieillissement de cette population et les nouveaux arrivants étrangers<sup>24</sup>.

En Espagne, dans la Communauté de Madrid, une étude pilote de NBS universal a révélé que la prévalence de la drépanocytose à la naissance était de 1/5851 chez les nouveau-nés<sup>25</sup>.

En Belgique, suite aux migrations des populations, la drépanocytose est devenue la maladie génétique la plus fréquente<sup>26</sup>. Un programme de dépistage non sélectif de la drépanocytose néonatale mené à Bruxelles sur 10 années a révélé une incidence de 1/1849<sup>27</sup>. Le dépistage néonatal systématique réalisé dans toutes les maternités de la Région de Bruxelles Capitale a permis de relever une incidence de 1/1558 naissances<sup>28</sup>. En 2012, 469 patients étaient inscrits au registre belge des patients atteints de drépanocytose et en septembre 2018, 538 patients avaient été enregistrés dans la base de données mise à jour<sup>29</sup>. En Angleterre les données du dépistage néonatal donnent une incidence des syndromes drépanocytaires majeurs à 1/2000-1/2500<sup>30</sup>.

Sur le continent américain, les migrations ont accru la fréquence de cette maladie ; on estime que plus de 3 millions d'Américains sont des porteurs génétiques de la drépanocytose et que 80 000 à 100 000 Américains en sont atteints<sup>31</sup>. Le dépistage de 100 000 accouchements consécutifs non opératoires dans l'étude de cohorte de la Jamaïque a révélé le trait drépanocytaire dans 10% et le trait HbC dans 3,6% des naissances<sup>32</sup> et les fréquences relatives chez les Afro-Américains étaient de 8% et 2%. En Amérique du Sud, ces gènes sont en grande partie confinés au Brésil où ils peuvent être présents chez jusqu'à 7% des individus appartenant à des peuples d'origine africaine<sup>33</sup>.

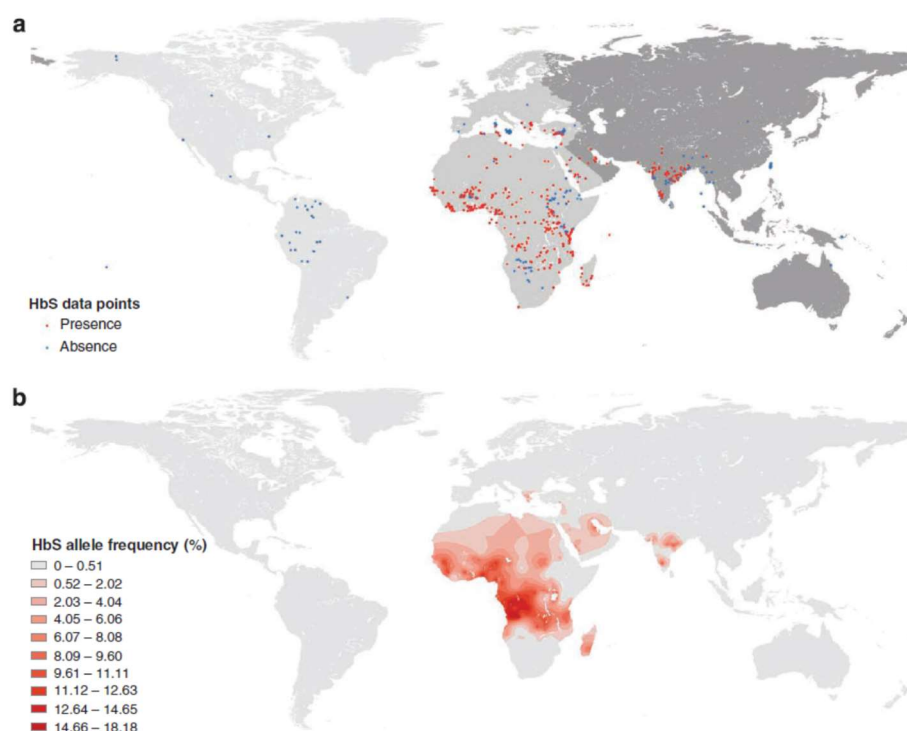


Figure 6 : Distribution mondiale du gène de la drépanocytose<sup>34</sup>

(a) Distribution des points de données. Les points rouges représentent la présence et les points bleus l'absence du gène HbS. Les subdivisions régionales s'inspirent de Weatherall et Clegg<sup>19</sup> et sont les suivantes : les Amériques (gris clair), l'Afrique, y compris la partie occidentale de l'Arabie saoudite, l'Europe (gris moyen) et l'Asie (gris foncé) ;

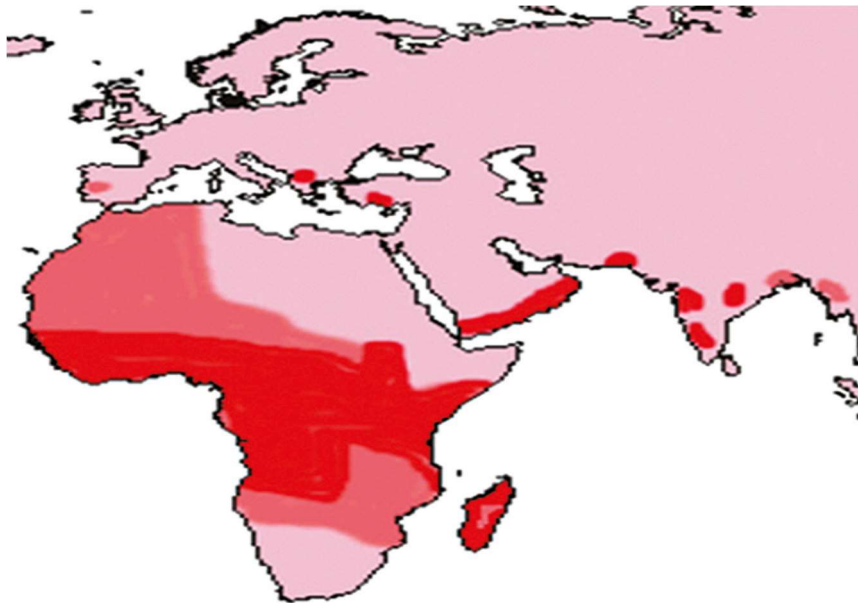
(b) Carte matricielle de la fréquence des allèles HbS (médiane postérieure) générée par un cadre géostatistique basé sur un modèle bayésien. La méthode de classification optimisée de Jenks a été utilisée pour définir les classes<sup>4</sup>

### 1.2.3.3.2. En Afrique

La drépanocytose connaît les taux de prévalence les plus élevés en Afrique où l'on enregistre entre 150 000 et 300 000 naissances homozygotes par an. Ses aspects cliniques sont connus par les populations africaines bien avant sa description clinique en Amérique. Les progrès spectaculaires enregistrés dans la connaissance de la maladie et l'amélioration de la prise en charge des malades l'ont été paradoxalement seulement dans les pays du Nord où les prévalences de la maladie sont de loin les plus faibles<sup>35</sup>. La prévalence de la maladie est déterminée par la fréquence du trait drépanocytaire qui varie selon les régions. Ainsi, cette fréquence atteint 10 à 40% en Afrique équatoriale, 1 à 2% sur la côte de l'Afrique du Nord, moins de 1% en Afrique australe et 15 à 30% en Afrique de l'Ouest<sup>20</sup>. Dans les pays d'Afrique

de l'Ouest tels que le Ghana et le Nigéria, la fréquence du trait atteint 15 à 30%, alors qu'en Ouganda où l'on observe des variations tribales marquées, elle atteint 45% chez les Baambas de l'ouest du pays<sup>20</sup>. La prévalence du gène de la drépanocytose en Afrique varie de 10 à 40%. Elle est de 5 à 20% en Afrique de l'Ouest (1,75% au Burkina Faso, 6 à 16% au Mali, 7 à 8% en Mauritanie, 8 à 24% au Niger, 10 à 11% au Sénégal) et de 9 à 10% à Madagascar<sup>18</sup>. Les doubles hétérozygoties composites SC sont retrouvées surtout en Afrique Noire dans le bassin de la Volta (Mali, Niger, Burkina Faso), du fait de la fréquence de l'hémoglobine C dans ces populations. Quant à la S $\beta$ -thalassémie, elle est essentiellement observée dans le bassin méditerranéen où la  $\beta$ -thalassémie est particulièrement fréquente<sup>18</sup>.

Il a été décrit une ceinture sicklémique ou « sickle belt » qui s'étend en Afrique, du Sud du Sahara au Nord du Zambèze, selon une aire comprise entre le 15e parallèle, latitude Nord et le 20e parallèle, latitude Sud (Fig. 7).



*Figure 7 : Distribution géographique de la drépanocytose « la ceinture sicklémique »*

*Modifiée selon Guide de prise en charge : La drépanocytose en Afrique (disponible sur <http://ceasamef.sn/wp-content/uploads/2019/09/Guide-La-drepanocytose-en-Afrique-senegal>)*

Au Cameroun, selon les statistiques de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en conformité avec la prévalence nationale, 4000 enfants naissent drépanocytaires chaque année. Toutes les tranches d'âge sont touchées et les jeunes de 10 à 29 ans représentent 89,2% des malades. Cependant, la drépanocytose n'est pas prise en charge comme les autres pathologies. L'espérance de vie pour un drépanocytaire au Cameroun est de 25 ans, à la fleur de l'âge<sup>36</sup>. Les

statistiques sont alarmantes. La drépanocytose fait quelques 4000 morts chaque année. Actuellement, le pays compte à lui seul deux des 50 millions de drépanocytaires recensés à travers le monde. Sur 200.000 drépanocytaires, la moitié meurt avant l'âge de 5 ans<sup>36</sup>. La prévalence du trait drépanocytaire y est de 22,3% et la prévalence de l'homozygotie varie de 1,7 à 9% selon les régions<sup>37</sup>.

La distribution géographique de la maladie, majoritairement en Afrique, mais aussi dans le pourtour méditerranéen, au Moyen Orient et en Inde, ainsi qu'en Amérique, Antilles et Brésil, s'expliquait par une origine vraisemblablement pluricentrique, la sélection par le Plasmodium falciparum et naturellement par l'immigration forcée vers le continent américain. C'est dans les mêmes zones géographiques que l'on observe les formes génétiquement différentes que sont les hétérozygotes composites SC et S $\beta$  thal qui sont, du point de vue clinique, des formes de maladie drépanocytaire<sup>38</sup>.

#### **1.2.3.4. Physiopathologie**

La drépanocytose est causée par une mutation ponctuelle de la  $\beta$ -globine, mais sa physiopathologie est extrêmement complexe et hétérogène<sup>39</sup>. La substitution de l'acide aminé glutamate par une valine, due à la mutation génétique ponctuelle du 6<sup>ème</sup> 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, acidose, hypovolémie ou hypothermie)<sup>39,40</sup>. Les modifications structurales et conformationnelles des hématies entraînent des troubles rhéologiques majeurs au niveau de la microcirculation<sup>42</sup>. 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 $\beta$ thal (drépanocytose hétérozygote SC ou SE). De même, la présence d'hémoglobine fœtale (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<sup>ème</sup> mois de vie, lors du remplacement progressif de l'HbF (hémoglobine fœtale) par l'HbS (hémoglobine pathologique drépanocytaire).

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

#### **1.2.3.4.1. Diminution de la solubilité des molécules d'HbS**

Lorsque la pression partielle en oxygène diminue, l'hémoglobine change de conformation devenant de la désoxyhémoglobine. 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 conformation (forme de croissant ou de faucille) capable de s'accumuler et d'obstruer les capillaires. Ces occlusions microvasculaires, favorisées par un ralentissement du flux sanguin capillaire, constituent l'élément physiopathologique de base, responsable de la majeure partie de la symptomatologie clinique. Elles génèrent progressivement des atteintes multiviscérales par destruction parenchymateuses et fibroses cicatricielles grevant sévèrement le pronostic fonctionnel et vital des patients<sup>42</sup>.

#### **1.2.3.4.2. 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  $P_{50}$  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 (désoxyhémoglobine 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.

#### **1.2.3.4.3. Auto amplification**

La polymérisation de l'HbS dans le globule rouge (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 l'oxyde nitrique (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.

#### **1.2.3.4.4. Occlusions microvasculaires**

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 microvasculaire sont anormalement élevées aussi bien in vitro que in vivo. Cette hyper adhésivité, en partie liée à des phénomènes d'activation cellulaire, s'auto-entretient et s'observe 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 intinale<sup>43, 44</sup>.

#### **1.2.3.4.5. Hyperplasie vasculaire intinale**

L'hyperplasie intinale 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.

#### **1.2.3.4.6. 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 de 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<sup>45</sup>. Ces complications thromboemboliques sont particulièrement fréquentes et graves chez la femme enceinte HbSS.

#### **1.2.3.4.7. 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. La nécrose de la moelle osseuse et l'embolie subséquente des graisses dans de multiples organes, en particulier les poumons, ont été décrites comme une complication des syndromes drépanocytaires majeurs<sup>46</sup>. Les embolies graisseuses secondaires à des infarctus osseux après événements vaso-occlusifs du drépanocytaire peuvent être méconnues<sup>47</sup>. L'autopsie a montré une nécrose médullaire étendue et une embolie graisseuse massive chez des drépanocytaires et l'infection par le parvovirus humain B19 (VPH B19) a été documentée dans près de 25% des cas<sup>48, 49</sup>. On pense que le trouble de la microcirculation de la moelle osseuse est la caractéristique sous-jacente commune aux nécroses médullaires non traumatiques<sup>48</sup>.

#### **1.2.3.4.8. 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 vasorelaxants d'origine endothéliale tels que le NO, les prostaglandines<sup>50</sup>. La réduction de la concentration en NO capté par l'hémoglobine libre issue de l'hémolyse, induit des anomalies de la vasomotricité. Ceci a déjà été décrit comme étant une des causes du vasospasme<sup>51</sup>.

En conclusion de toutes ces modifications physiopathologiques, il en résulte une hémolyse accélérée aboutissant à une anémie chronique et à des occlusions vasculaires responsables des symptômes et des séquelles de la maladie<sup>42</sup>.



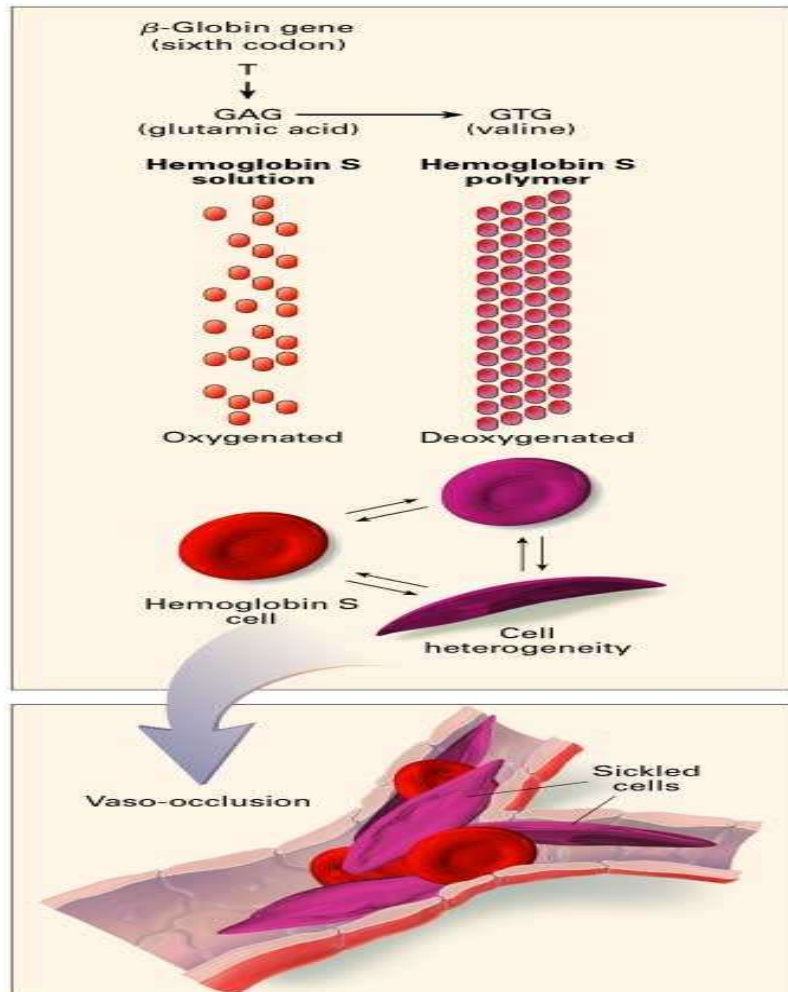


Figure 8 : Mécanismes physiopathologiques de l'occlusion vasculaire dans la drépanocytose

Modifiée selon "Management of sickle cell disease. N Engl J Med, 1999. 340(13): p. 1021-30".

### 1.2.3.5. Manifestations cliniques de la drépanocytose

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.

### **1.2.3.5.1. De l'âge de trois mois à cinq ans**

À partir du 4<sup>ème</sup> mois vont apparaître les manifestations prédominantes durant les cinq premières années de vie : anémie, infections et crises vaso-occlusives (CVO).

#### **1.2.3.5.1.1 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.

#### **1.2.3.5.1.2. 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.

#### **1.2.3.5.1.3. Crises vaso-occlusives**

Ce sont les manifestations les plus fréquentes de la maladie drépanocytaire et de l'obstruction microvasculaire et capillaire par les GRSS non déformables. La dactylite aiguë<sup>52</sup> 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.

### **1.2.3.5.2. De l'âge de cinq ans à l'adolescence**

#### **1.2.3.5.2.1. Crise 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).

#### **1.2.3.5.2.2. Autres atteintes**

Aux CVO s'associent un asplénisme quasi-constant, une anémie chronique (responsable d'une hyperkinésie cardio-vasculaire voire d'une myocardiopathie dilatée), un ictère hémolytique et des lithiases biliaires.

#### **1.2.3.5.2.3. Priapisme**

Le priapisme est une autre complication fréquente dont le traitement est une urgence d'autant que les séquelles fonctionnelles peuvent être dramatiques<sup>53</sup>. C'est une érection prolongée douloureuse, irréductible et persistante, qui survient en dehors de toute stimulation sexuelle et qui n'aboutit pas à une éjaculation. Elle perpétue l'ischémie locale conduisant à la fibrose pénienne et à la dysfonction érectile<sup>54</sup>. Le mécanisme dans la drépanocytose est attribué à une crise de falciformation sans hémolyse. Cette anomalie sanguine favorise une thrombose des corps caverneux et de la veine dorsale profonde de la verge, entraînant une entrave mécanique du drainage veineux érectile qui empêche la détumescence malgré la contraction des corps érectiles. La congestion veineuse, la vagotomie du sommeil entraîneraient un ralentissement circulatoire avec chute de la pression partielle d'oxygène qui augmente la falciformation des hématies, aggrave la stase et favorise la thrombose et l'obstruction des vaisseaux péniens<sup>55</sup>. Le recours à la chirurgie est possible.

#### **1.2.3.5.2.4. Retard de croissance**

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.

#### **1.2.3.5.3. A l'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 thoracique 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.

#### **1.2.3.6. Complications évolutives de la drépanocytose**

Les conséquences des occlusions vasculaires et des atteintes de la microcirculation 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.

##### **1.2.3.6.1. Crises vaso-occlusives**

Les crises vaso-occlusives sont des crises douloureuses dues à des occlusions microvasculaires 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,...)
- 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<sup>56</sup>.

#### **1.2.3.6.2. Complications cardiovasculaires**

L'adaptation cardiocirculatoire 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<sup>57</sup>. 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.

#### **1.2.3.6.3. 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<sup>58</sup>. Les conséquences sont :

##### **1.2.3.6.3.1. Hypertension artérielle pulmonaire**

Une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) initialement réversible puis fixée, parfois grave, avec des conséquences cardiaques droites<sup>59, 60</sup>. Un des moyens de la rechercher à l'examen de ces patients est le teste de la marche marqué par un essoufflement systématique.

##### **1.2.3.6.3.2. Syndrome restrictif**

Un syndrome restrictif avec une diminution de la capacité vitale et de la capacité pulmonaire totale est le plus souvent trouvé, 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, d'apnée du sommeil ou obstruction des voies aériennes hautes (examen ORL à la recherche d'hypertrophie amygdalienne, polysomnographie...).

#### **1.2.3.6.4. Syndrome thoracique aigu**

Le syndrome thoracique aigu (STA) 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%<sup>61, 62</sup>.

##### **1.2.3.6.4.1. Clinique**

Le STA correspond à une douleur thoracique aiguë, fébrile ou non, associée à une dyspnée, à des anomalies radiologiques (infiltrat interstitiel ou épanchement pleural) systématisées ou non, uni ou bilatérales et à une anémie aiguë (+/- thrombopénie).

##### **1.2.3.6.4.2. 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.

##### **1.2.3.6.4.3. Physiopathologie**

La physiopathologie du STA est complexe et multifactorielle associant une dysfonction vasculaire pulmonaire localisée, 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.

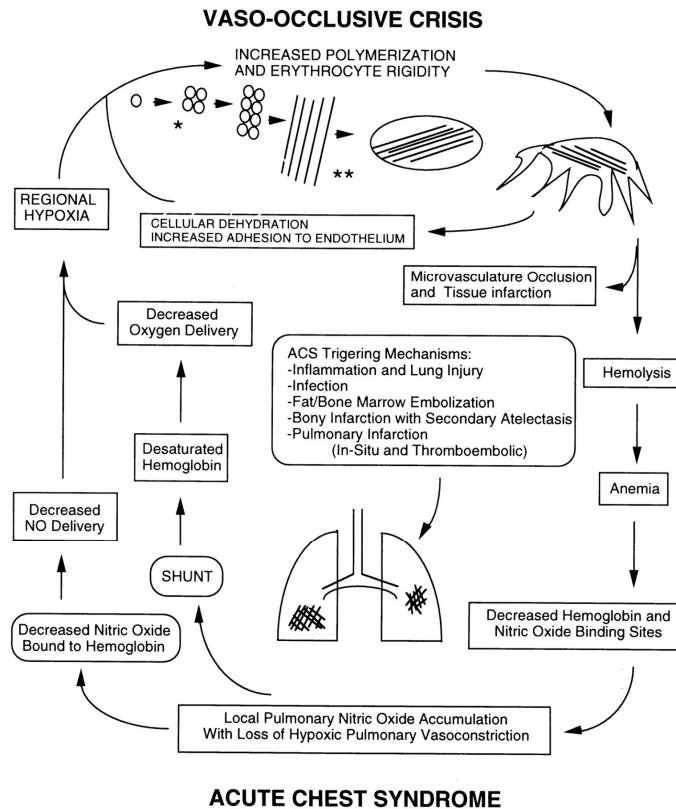


Figure 9 : Le "cercle vicieux" de la crise vaso-occlusive et du syndrome thoracique aigu dans la drépanocytose.

L'hypoxie tissulaire régionale et d'autres facteurs entraînent la polymérisation de l'hémoglobine S (\*) et la formation de fibres polymères (\*\*) dans les érythrocytes drépanocytaires. La rigidité des érythrocytes et la falciformation entraînent l'occlusion microvasculaire, l'infarctus des tissus et l'hémolyse des érythrocytes. L'anémie entraîne une réduction de la fixation du NO par les globules rouges. L'accumulation locale de NO pulmonaire entrave la vasoconstriction pulmonaire hypoxique de sorte que les insultes qui conduisent à une lésion pulmonaire (le syndrome thoracique aigu) se manifestent par une aggravation de la physiologie du shunt et de la désaturation de l'hémoglobine. Le patient anémique atteint du syndrome thoracique aigu subit une double attaque : perte du piégeage du NO pulmonaire (avec perte de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique) et perte de l'apport périphérique de NO (avec perte de la vasodilatation périphérique).

Modifiée selon Am J Respir Crit Care Med, <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.159.5.9810094>

### 1.2.3.6.5. 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 artérielle, une protéinurie, un syndrome néphrotique et les hématuries microscopiques. L'augmentation du risque d'infection urinaire majore encore le risque d'atteinte rénale, notamment chez la femme enceinte.

#### **1.2.3.6.6. Complications cérébrales**

Les complications cérébrales sont à la fois fréquentes (7 à 8 % des patients après l'âge de 1 an) et graves (2ème cause de décès chez le sujet HbSS). L'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique (2/3 des 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<sup>40</sup>. Les facteurs favorisants sont : des antécédents de méningite, la présence de micro-anévrysmes de la base du crâne (IRM et DTC), une concentration basse d'HbF, une hyperleucocytose et une anémie aiguë. 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.

#### **1.2.3.6.7. 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 micronodulaire 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 périopératoire.



#### **1.2.3.6.8. 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.

#### **1.2.3.6.9. Autres complications**

##### **1.2.3.6.9.1. 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 rigoureuse et prévenir ce risque, notamment en position ventrale.

##### **1.2.3.6.9.2. Auditives**

Des complications auditives dans la drépanocytose SC ont été observées et seraient liées à l'hyperviscosité sanguine. L'hypothèse émise est que la viscosité sanguine causerait une ischémie au niveau de l'artère labyrinthique qui serait responsable de troubles au niveau cochléaire<sup>63</sup>.

##### **1.2.3.6.9.3. Cutanées**

Les ulcères de jambe<sup>64</sup>, profonds, extensifs et indolores, siègent le plus souvent au niveau de la cheville et sont d'évolution chronique.

##### **1.2.3.6.9.4. 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<sup>65</sup>.

#### **1.2.3.7. Traitement de la drépanocytose**

La prise en charge thérapeutique au long cours de la drépanocytose passe par des mesures préventives et des mesures thérapeutiques.

#### 1.2.3.7.1 Mesures préventives

- Education thérapeutique à proposer chez l'adulte. Elle a pour but de lui permettre de se familiariser avec la prise en charge de sa maladie. Elle est à adapter à l'âge et aux caractéristiques cliniques du syndrome drépanocytaire majeur.
- Règles hygiéno-diététiques. De nombreuses carences alimentaires ont été mises en évidence chez les patients drépanocytaires. Elles sont probablement liées aux habitudes alimentaires ainsi qu'à l'hypercatabolisme et à l'hémolyse chronique. Il est donc opportun de proposer régulièrement une consultation avec un(e) diététicien(ne) à ces patients.
- Supplémentation en folates (acide folique 5 mg/j en administration au long cours, 10 mg/jour au cours des crises et d'une grossesse), en zinc, en vitamines (E, B6) pour éviter et traiter d'éventuelles carences et favoriser la régénération médullaire.
- Assurer une bonne hydratation. La déshydratation est un facteur favorisant et aggravant les CVO. Il faut donc apprendre aux patients à boire au moins 2 litres par jour. La quantité est à augmenter selon l'activité physique, la chaleur ambiante, l'importance de la sudation, les vols long-courriers.
- Prévenir et traiter les infections (soins dentaires, infections urinaires...)
- Vaccinations : anti-pneumococcique, anti-haemophilus, antigrippale, anti méningococcique...
- Eviction des facteurs favorisant les crises vaso-occlusives et les médicaments à risque (aspirine, diurétiques, vaso-constricteurs...).

#### 1.2.3.7.2 Mesures thérapeutiques

- Programme transfusionnel au long cours
- Oxygénothérapie à domicile (réduisant les conséquences mais pas le nombre de complications vaso-occlusives)
- Hydroxyurée (Hydroxycarbamide ou HYDREA). La posologie moyenne utilisée est de 20 mg/kg/j parfois exceptionnellement augmentée à 25 ou 30 mg/kg/j<sup>66</sup>. Il 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<sup>67</sup>. 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. L'Hydroxyurée a prouvé son efficacité à réduire la fréquence et la sévérité des crises douloureuses chez l'enfant et l'adulte ainsi que les récurrences de syndrome thoracique aigu chez les adultes<sup>66</sup>. Les hôpitaux s'occupant des drépanocytaires adultes devraient disposer d'un protocole de prescription de

l'Hydroxyurée et de veille afin d'en maximiser les bénéfices et la sécurité, et de s'assurer qu'elle est discutée avec tous les patients susceptibles d'en bénéficier<sup>68</sup>.

- Chélation du fer en prévention de l'hémochromatose post transfusionnelle<sup>66,69</sup>. Recommandée pour des patients ayant des multiples transfusions (plus 20 culots reçus et/ou programme transfusionnel se poursuivant), une ferritinémie > 1000 µg/l et une imagerie par résonance magnétique (IRM) en faveur d'une surcharge en fer notable (> 150 µmoles/g de foie). Il faut réaliser un audiogramme et un bilan ophtalmologique avant le début du traitement. La surveillance de la tolérance est adaptée au produit utilisé. L'efficacité du traitement est jugée sur une ferritinémie tous les 3 mois, une IRM hépatique tous les ans et la surveillance des lésions éventuelles d'autres organes (cœur, insuffisances endocriniennes). Le traitement est habituellement interrompu lorsque la ferritinémie est < 500 µg/l.

- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) diminuent la protéinurie et ralentissent la progression des lésions rénales.

- Grâce à la recherche d'autres traitements sont aujourd'hui disponibles :

- La L-glutamine vise à réduire le stress oxydant et prévenir les crises vaso-occlusives.
- Le crizanlizumab est un anticorps monoclonal thérapeutique qui réduit le phénomène d'adhérence des globules blancs et prévient les crises vaso-occlusives.
- Le Voxelotor : avec ce médicament, les cellules falciformes sont moins susceptibles de se lier ensemble et de prendre la forme d'une faucille. Il améliore également l'anémie et l'hémolyse.

- Transplantation d'organes : l'augmentation de l'espérance de vie des patients drépanocytaires est notamment liée à l'amélioration de la prise en charge et la disponibilité de traitements de fond. Ces derniers entraînent cependant des effets secondaires tels qu'une hémochromatose posttransfusionnelle hépatique et cardiaque. Les défaillances d'organe peuvent constituer une indication de greffe parfois réalisée en urgence. Le foie, le rein et exceptionnellement le cœur peuvent être concernés.

- l'allogreffe de moelle osseuse constitue le seul traitement curatif de la drépanocytose à l'heure actuelle. Elle est réservée aux formes graves. Elle est le plus souvent effectuée à partir d'un donneur HLA (human leucocyte antigen) identique issu de la fratrie. Elle permet de guérir la

drépanocytose avec 2 inconvénients majeurs : mortalité de près de 10 % et nécessité d'un donneur<sup>70, 71</sup>.

Les indications faisant actuellement l'objet d'un consensus professionnel sont les suivantes :

- Existence d'une vasculopathie cérébrale symptomatique ou non.
- Echec d'un traitement par Hydroxyurée, défini par la récurrence d'un STA ou de CVO malgré une bonne observance du traitement.

Ces indications ainsi que les modalités de la greffe médullaire relèvent des centres de référence et de compétence pour la prise en charge de la drépanocytose.

#### **1.2.3.7.3 Thérapeutiques d'avenir**

•Erythraphérèse: échanges d'érythrocytes sur membrane, équivalent à l'exsanguinotransfusion<sup>72, 73</sup>.

• Thérapie cellulaire et thérapie génique<sup>74</sup>. Ce traitement vise à récupérer les cellules souches du patient à l'aide d'une prise de sang, puis de réaliser une modification génétique de façon à ce qu'elles produisent des globules rouges non drépanocytaires. Les cellules souches modifiées sont alors réinjectées au patient après. Il serait intéressant pour les patients les plus critiques qui ne trouvent pas de donneur. Cette thérapie comporte de faibles risques de toxicité immunologique étant donné qu'aucun traitement immunosuppresseur n'est requis. Elle peut être mise en place pour chaque patient qui en a besoin, le patient étant son propre donneur.

### **1.3. Troisième partie :**

## **Prise en charge anesthésique et drépanocytose**

Les patients atteints de drépanocytose sont plus susceptibles de subir une intervention chirurgicale au cours de leur vie que la population générale en raison de la nature des complications de cette maladie<sup>75</sup>. Les interventions chirurgicales émergentes et non urgentes de la drépanocytose ont été associées à des risques relativement accrus de mortalité périopératoire, de crise vaso-occlusive, de syndrome thoracique aigu, d'infections postopératoires, d'insuffisance cardiaque congestive, d'accident vasculaire cérébral et de lésion rénale aiguë<sup>76</sup>. Puisque la chirurgie expose le patient drépanocytaire à un risque accru de complications liées à la drépanocytose, il nécessite des soins cliniques méticuleux, y compris la gestion ajustée de l'anesthésie<sup>75</sup>.

### **1.3.1. Evaluation et optimisation préanesthésique**

La drépanocytose doit être considérée comme une maladie multisystémique qui affecte presque tous les organes<sup>77</sup>. L'évaluation préanesthésique doit être multidisciplinaire et tenir compte du suivi et de la consultation spécialisée avec un hématologue<sup>78</sup>. 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. Actuellement, aucun des scores de risque chirurgical généralement disponibles (score de Lee, EuroSCORE, CARE score, ...etc.) n'a été validé pour les patients atteints de drépanocytose<sup>79-81</sup>. Les estimations de risque obtenues à l'aide de ces scores de risque périopératoire bien qu'utiles, doivent être prises avec du recul car pourraient sous-estimer le risque périopératoire global chez les patients atteints de drépanocytose<sup>76</sup>. L'évaluation préopératoire doit inclure un examen attentif des déclencheurs de crise connus du patient, du profil hématologique de base, des besoins transfusionnels habituels, du dysfonctionnement des organes préexistants et de l'utilisation d'opioïdes<sup>76</sup>.

Chez l'enfant<sup>82, 83</sup>, les atteintes fonctionnelles sont rares. Chez l'adulte<sup>84</sup>, 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'échographie transthoracique sont donc larges, guidées par la clinique<sup>85</sup>. L'acte et la procédure chirurgicale 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 postopératoire, même si ce risque est aléatoire et les complications imprévisibles (STA en post opératoire).

#### **1.3.1.1. Bilan préopératoire**

Le bilan préopératoire 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'allo-immunisation 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, NFS, PCT, fibrinogène...)
- Sérologies virales (post transfusionnelles)

#### **1.3.1.2. Risque préopératoire**

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<sup>86</sup> 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.

Tableau 1 : Classification du risque chirurgical chez le drépanocytaire <sup>87</sup>

Risque mineur (Faible)	Risque intermédiaire (Modéré)	Risque élevé (Majeur)
- Circoncision,	- Chirurgie de la tête et du cou	- Intervention avec Garrot
- Procédure ophtalmologique (ex: chirurgie au laser, chirurgie de la cataracte)	- Chirurgie orthopédique (ex : remplacement de prothèse totale)	- Chirurgie cardiaque (ex: remplacement valvulaire)
- Extraction dentaire	- Chirurgie urologique	- Chirurgie thoracique
- Cure de hernie	- Cholécystectomie	- Chirurgie du cerveau
- Dilatation and curettage	- Splénectomie	- Transplantation d'organe (cœur, poumons, foie, rein)
- Débridement de plaie	- Appendicectomie	- Chirurgie vasculaire majeure (ex: réparation de l'aorte)
- Endoscopie	- Césarienne	- Chirurgie majeur du rachis
	- Ablation de l'endomètre	- Chirurgie nécessitant une anesthésie générale >4 heures (ex :procédure de Whipple)
	- Hystérectomie	

Nous avons constaté qu'au Cameroun, la chirurgie ophtalmologique sous anesthésie générale chez le drépanocytaire était considérée comme étant une chirurgie à risque modéré et la prothèse totale de hanche considérée comme une chirurgie à risque élevé. Les recommandations les plus récentes classent la chirurgie ophtalmologique comme une chirurgie à risque faible et la prothèse totale de hanche comme chirurgie à risque modéré.

### 1.3.1.3. Prévention des crises

La prévention des crises vaso-occlusives doit également faire partie de l'optimisation préopératoire 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 périopératoire. Une oxygénothérapie périopératoire réduit également ce risque.



#### 1.3.1.4. Stratégie transfusionnelle

La stratégie transfusionnelle périopératoire est à évaluer en fonction du terrain et du type de chirurgie<sup>88, 89</sup>. Elle vise à réduire le risque et l'incidence des complications graves per et post-opératoires (CVO, AVC, STA). 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 hémocrite 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 hémocrite 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'hémocrite sans influencer trop sur la volémie du patient. Plus adaptée aux interventions lourdes et à haut risque de complications occlusives périopératoires, l'exsanguino-transfusion est pratiquée au mieux dans les 24 à 48 heures avant le geste sachant que l'échange d'une demi-masse sanguine fait chuter l'HbS entre 35 et 45 %.

Ces objectifs peuvent être atteints au prix d'un risque transfusionnel non négligeable (hémosidérose, allo-immunisation, transmissions virales,...)<sup>90</sup> et d'un coût certain. De plus, il semble qu'une stratégie transfusionnelle plus simple, visant à ramener, en préopératoire, 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 postopératoires<sup>89, 91</sup>.

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

périopératoire. Certaines interventions mineures (circoncision, cure de hernie inguinales,...) ne nécessitent pas de prise en charge transfusionnelle préopératoire.

Tableau 2 : Recommandations transfusionnelles basées sur le génotype drépanocytaire, l'hémoglobine et la classification du risque chirurgical <sup>87</sup>

Génotype drépanocytaire	Hémoglobine (g/dL)	Risque chirurgical	Recommandation transfusionnelle
HbSS ou thalassémie HbSβ <sup>0</sup>	<9	Faible ou modéré	Transfusion simple, échange partiel ou EGR
HbSS ou thalassémie HbSβ <sup>0</sup>	>9	Faible ou modéré	Echange partiel ou EGR
HbSC, thalassémie HbSβ <sup>+</sup> , HbSS sous Hydroxyurée et HbF élevé sans phénotype sévère*	>9	Faible	Pas de transfusion
HbSC ou thalassémie HbSβ <sup>+</sup>	>9	Modéré	Echange partiel ou EGR
Tous les génotypes	----	Elevé	EGR

phénotype sévère\* = défini par des antécédents d'accident vasculaire cérébral, de syndrome thoracique aigu récurrent ou de complications chirurgicales sévères antérieures. HbSC = hémoglobinopathie SC. EGR= échange de globules rouges

Pour être complet, nous présentons la prise en charge des drépanocytaires tel que recommandée à l'hôpital Erasme de Bruxelles où nous avons exercé ainsi que dans les hôpitaux du réseau de l'université libre de Bruxelles (ULB).

Tableau 3 : Recommandations pour la prise en charge périopératoire des patients drépanocytaires (SCD)<sup>92</sup>

Dr F.S. Benghiat (CUB Erasme), Dr A. Efira (CHU Brugmann), Dr L. Dedeken, Dr A. Ferster et M. Ngalula (HUDERF)

<b>OBJECTIFS</b>	Prise en charge périopératoire des patients drépanocytaires SS, SC et S/β
<b>PERIODE PRE-OPERATOIRE</b>	
<b>EVALUATION PRE-OPERATOIRE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Coordination et collaboration entre hématologue-drépanologue, chirurgien, anesthésiste et banque de sang.</li> <li>o <b>JAMAIS</b> de One Day sauf interventions mineures <u>sans anesthésie générale</u> (cf. tableau 1)</li> <li>o Signes vitaux, oxymétrie de pouls (SpO<sub>2</sub>)</li> <li>o Prise de sang: EHC, réticulocytes, coagulation, groupe sanguine, phénotype érythrocytaire étendu, <b>recherche d'agglutinines irrégulières (RAI)</b>, Coombs, électrophorèse de l'hémoglobine</li> <li>o Si non réalisé dans l'année précédant l'intervention (adultes et enfants &gt; 6 ans) : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Echographie cardiaque (exclure dysfonction VG, HTAP)</li> <li>- EFR si ATCD de syndrome thoracique aigu (STA) ou si suspicion de pathologie pulmonaire chronique</li> <li>- Angio-IRM cérébrale en cas de chirurgie nécessitant un traitement anticoagulant ou antiagrégant.</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Recherche de foyer infectieux systématique avant mise de matériel prothétique : recherche lithiase biliaire, foyer dentaires ou ORL, EMU</li> <li>o Vérifier le dossier transfusionnel du patient avec la transfusion</li> </ul>
<b>AUTRES CONSEILS</b>  <b>PRE-OPERATOIRES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Hydratation (2L/jour pour un adulte à débiter 48h avant l'intervention)</li> <li>o Prévention acidose : Eau de Vichy. Eviter les sodas.</li> <li>o <b>Kiné respiratoire</b> (chez les grands adolescents et les adultes) : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Spirométrie incitative 3x 10 inspirations/jour, 1 semaine avant toute intervention</li> <li>- Exercices d'ampliation thoracique avant chirurgie abdominale</li> </ul> </li> <li>o <b>Programmation en début du programme opératoire</b></li> <li>o Prévoir traitement agressif de la douleur en post-op.</li> <li>o Anesthésie locorégionale si possible mais éviter les garrots</li> <li>o Prévoir l'hospitalisation post-opératoire dans le service d'hématologie ou une unité de soins habituée à la prise en charge des SCD.</li> </ul>
<b>TRANSFUSION</b>  <b>PRE-OPERATOIRE</b>  (48-72h avant l'intervention)	<ul style="list-style-type: none"> <li>o L'indication d'une transfusion préopératoire (simple ou échange) doit être évaluée pour tout patient drépanocytaire devant toute intervention chirurgicale par l'hématologue (voir tableau 2).</li> <li>o Une intervention chirurgicale sans transfusion préopératoire est possible pour quelques interventions à risque mineur (cf. tableau 1)</li> <li>o <b>Prévoir une électrophorèse de l'Hb juste après transfusion (Dosage Hb A et S) !!!</b></li> <li>o <b>Prévoir à 21 jours: EHC, Coombs et RAI !!!</b></li> </ul>
<b>AVANT L'INTERVENTION</b>  (<24 h)	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Motifs de report de l'intervention : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Crise vaso-occlusive dans les 15 jours qui précèdent</li> <li>- Syndrome thoracique aigu dans le mois qui précède</li> <li>- Infection</li> <li>- Hémoglobine basale anormalement basse</li> </ul> </li> <li>o Prise de sang: EHC, Réticulocytes, Chimie, CRP, coagulation</li> <li>o Evaluation du stress → si besoin : prémédication avec des agents peu déprimeurs respiratoires (p.ex. Atarax®, 1mg/kg)</li> </ul>

### PERIODE OPERATOIRE

	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Installation : Eviter les zones de compression, éviter les garrots chirurgicaux (si indispensable → transfusion préop)</li> <li>o Prévention de l'hypoxie : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dénitrogénéation et pré-oxygénation avant induction</li> <li>- Minimum 50% O2 avec les agents anesthésiants (SpO2&gt;95%)</li> </ul> </li> <li>o Prévention hypovolémie : compensation rigoureuse des pertes <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hartmann en 1ère intention</li> <li>- Compensation des pertes sanguines en respectant Hb post-transfusion &lt;10,5 g/dL</li> </ul> </li> <li>o Prévention acidose respiratoire ou métabolique</li> <li>o Prévention hypothermie : température ambiante, couverture/matelas chauffant, réchauffement des solutés perfusés si abondants</li> </ul>
--	--

## PERIODE POST-OPERATOIRE

### HOSPITALISATION DANS LE SERVICE D'HEMATOLOGIE ou service habitué à la prise en charge des patients drépanocytaires.

#### o **Prévention du syndrome thoracique aigu**

o O2 (lunettes nasales 2L/min ou masque 35%) pendant 18-24hr post-op indépendamment de la SpO2.

o Oxymétrie à l'air ambiant toutes les 6h (si la mesure en continu n'est pas possible).

- S'INQUIETER SI SpO2  $\leq$  94% (si non connu préalablement)

o Auscultation pulmonaire 2x/jour

o Spirométrie incitative systématique dès le réveil, en journée

(10 inspirations par heure jusque 72h post-op, puis 10 inspirations toutes les 2h jusqu'à la sortie)

o Hydratation IV/PO pour bilan in/out équilibré.

Eviter l'hyperhydratation qui peut précipiter le STA.

#### o **Traitement agressif de la douleur**

o Méthode de choix : PCA

o A associer au palier 1

o Prévention thrombo-embolique (grands adolescents et adultes)

o Adaptée au type de chirurgie

o Encourager la mobilisation rapidement, kiné.

o Prise de sang quotidienne jusqu'à stabilisation (EHC, réticulocytes).

o Suivi des paramètres vitaux habituels TA, FC, FR, T°, SpO2, EVA

o **NE PAS OUBLIER**: EHC, Coombs, RAI 21jours après transfusion.

### 1.3.2. Gestion de l'anesthésie

La prise en charge anesthésique du patient drépanocytaire<sup>78, 93, 94</sup> 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.

#### 1.3.2.1. Prémédication

Il s'agit de privilégier les molécules ayant le moins d'effets dépresseurs sur la ventilation. L'hydroxyzine (ATARAX®) à 1 mg/kg est particulièrement adaptée. Nous n'avons pas de données relatives à l'utilisation des alpha2-agonistes pour la prémédication des drépanocytaires. Cela reste une piste à explorer du fait des propriétés qui sont les leurs (pas de dépression respiratoire, effet relaxant, vasodilatateur et analgésique). La clonidine utilisée en prémédication à un dosage adéquat (4 µg/kg) est susceptible d'avoir un effet bénéfique sur la douleur postopératoire chez les enfants<sup>95</sup>. La prémédication à la clonidine est également

supérieure aux benzodiazépines pour ce qui est de la sédation, de la diminution de la douleur postopératoire et de l'agitation au réveil<sup>96</sup>.

### **1.3.2.2. 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 CVO, d'AVC ou de STA) et du type de chirurgie. En pratique, peu d'éléments sont spécifiques au patient drépanocytaire et le monitoring classique est habituellement suffisant (ECG, PNI, SpO<sub>2</sub>, EtCO<sub>2</sub>). La surveillance de la température est capitale, l'hypo et l'hyperthermie étant des facteurs de falciformation. L'utilisation d'un curarmètre 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 transoesophagien) 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 SpO<sub>2</sub> sous-estime la PaO<sub>2</sub>, l'anémie modifie également l'interprétation de la SpO<sub>2</sub> et les complications pulmonaires telles que syndrome thoracique aigu et embolies pulmonaires peuvent se manifester par une chute rapide et brutale du capnogramme.

### **1.3.2.3. Induction**

Il n'existe pas de recommandation concernant les médicaments d'anesthésie à utiliser préférentiellement chez les patients atteints de drépanocytose<sup>97</sup>. Tous peuvent être utilisés et 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 prises 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.

#### **1.3.2.4. Installation**

L'installation chirurgicale du patient doit être rigoureuse et attentive. Les zones de compression artérielle, responsables d'ischémie locale, et les compressions veineuses, entraînant des phénomènes de stase, peuvent favoriser la survenue de phénomènes vaso-occlusifs.

#### **1.3.2.5. Entretien de l'anesthésie**

La conduite de l'anesthésie générale<sup>78, 94, 98</sup> chez un patient drépanocytaire, pour prévenir les complications vaso-occlusives et la falciformation, doit répondre à plusieurs impératifs :

##### **1.3.2.5.1. 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.

##### **1.3.2.5.2. 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.

##### **1.3.2.5.3. 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.

##### **1.3.2.5.4. Prévention de l'acidose**

L'adaptation de la ventilation afin d'éviter et de prévenir toute hypoventilation alvéolaire est indispensable. Le monitoring de l'EtCO<sub>2</sub> 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 coelioscopie 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.

#### **1.3.2.5.5. 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.

### **1.3.3. 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).

#### **1.3.3.1. Stratégie transfusionnelle**

La stratégie de prise en charge transfusionnelle est la même que précédemment décrite<sup>88</sup> :

- la transfusion permet de réduire la concentration de GRSS et de réduire le risque d'occlusion vasculaire et microvasculaire 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 (STA, 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.

### **1.3.3.2. Analgésie post-opératoire**

La douleur post-opératoire peut être responsable d'une activation du système cathécholaminergique 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-mésocoliques, favorisent les épisodes d'hypoventilation alvéolaire et donc la falciformation et l'occlusion vasculaire. La prise en charge de la douleur postopératoire 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<sup>99, 100</sup>.

#### **1.3.3.2.1. 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 autant en termes de qualité d'analgésie qu'en termes de tolérance et de sécurité, y compris chez l'enfant.

#### **1.3.3.2.2. Analgésiques mineurs**

Le paracétamol et le néfopam sont des analgésiques dont l'utilisation est large, seuls ou en analgésie multimodale.

#### **1.3.3.2.3. Analgésie et anesthésie loco-régionales**

L'utilisation d'une technique d'analgésie loco-régionale par voie périurale, par bloc tronculaire ou périphérique continu à l'aide de cathéters périnerveux<sup>101</sup> permet d'obtenir une analgésie de qualité, une épargne morphinique conséquente, une réduction de la réponse inflammatoire<sup>102</sup> et une mobilisation précoce (et donc une réduction de l'incidence de nombreuses complications). La vasodilatation induite par le bloc sympathique concomitant du bloc analgésique améliore la vascularisation périphérique et présente un intérêt particulier dans le cas de la drépanocytose. Les techniques d'anesthésie loco-régionale sont largement utilisées et présentent un intérêt particulier chez le patient drépanocytaire<sup>102-104</sup>, notamment en évitant les risques inhérents à l'anesthésie générale. L'échoguidage 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.



### 1.3.4. Cas particuliers

#### 1.3.4.1. Obstétrique

La grossesse est une période particulièrement à risque pour les femmes drépanocytaires<sup>105, 106</sup>. En effet, les modifications physiologiques de la grossesse (anémie, augmentation de la consommation d'oxygène, compression aorto-cave, bas débits sanguins régionaux, hypercoagulabilité, 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<sup>107</sup>. La mortalité maternelle observée varie de 1 à 3% et la mortalité périnatale de 1 à 8%<sup>97</sup>. 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 prævia et placenta accreta est augmentée, atteignant respectivement 1,5 et 4,5%. L'incidence des prééclampsies et prééclampsies sévères 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 prééclampsie, est un facteur majeur de décompensation drépanocytaire et de complications fœtales telles que le retard de croissance intra-utérine (RCIU) (20% des grossesses drépanocytaires), la mort fœtale intra-utérine (MFIU) (1 à 4%), prématurité (9 à 45%), baisse de perfusion utéro-placentaire, infarctus placentaire... En post-partum, l'incidence des CVO 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<sup>9, 83, 84</sup>. L'élaboration d'un protocole transfusionnel<sup>110</sup> 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<sup>ème</sup> 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 de prééclampsie sévère. La prévention en salle de travail des facteurs favorisant 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 microcirculatoires périphériques et donc une probable prévention des accidents vaso-occlusifs<sup>102, 103</sup>. Le statut volémique et le niveau moteur sont à surveiller avec attention afin de limiter les complications favorisant les occlusions vasculaires (hypotension, hypoventilation alvéolaire,...).

#### **1.3.4.2. 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 circulation extracorporelle (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 périopératoire passe par une concertation multidisciplinaire 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)<sup>111, 112</sup>.

#### **1.3.4.3. Chirurgie d'urgence**

Le risque périopératoire est largement majoré dans un contexte d'urgence<sup>97</sup>. 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.

#### **1.3.4.4. Chirurgie orthopédique**

Les situations chirurgicales sont fréquentes (drainage de collections osseuses, corrections de déformations musculosquelettiques, remplacements articulaires). Après prothèse de hanche, 19% des patients drépanocytaires vont présenter une CVO, qu'il y ait eu ou non un garrot.

#### **1.3.4.5. Cholécystectomie**

L'hémolyse chronique et l'hyperbilirubinémie favorisent la formation de calculs biliaires et augmentent donc l'incidence des cholécystectomies (70% dans la population drépanocytaire adulte)<sup>113</sup>. La fréquence de survenue d'une crise vaso-occlusive en post-opératoire est de 10 à 20%, quelle que soit la technique chirurgicale.

## **1.4. Quatrième partie : la Curarisation**

Les procédures chirurgicales abdominales par voie laparoscopique assez fréquentes chez les patients drépanocytaires nécessitent qu'on s'attarde sur la curarisation qui constitue une des conditions majeures pour la réalisation de cette technique chirurgicale. Les curares sont utilisés pour améliorer les conditions d'intubation mais également pour améliorer les conditions d'intervention<sup>114</sup>.

La pharmacodynamique des curares peut être modifiée chez le patient atteint de drépanocytose<sup>75</sup>. Ces derniers peuvent présenter différentes réponses pharmacologiques aux anesthésiques dues à plusieurs altérations pathologiques, y compris les anomalies de la microcirculation, l'anémie chronique, ou une insuffisance rénale progressive<sup>75</sup>. Cette classe de médicament est essentielle en anesthésie générale et notamment lors de la chirurgie laparoscopique. La chirurgie laparoscopique grâce à une moindre morbidité et des suites opératoires réputées plus simples est la technique de choix pour la cholécystectomie chez le drépanocytaire<sup>115, 116</sup>. La fréquence de la cholécystectomie et des procédures abdominales non obstétricales en général<sup>82, 116, 117</sup> chez les drépanocytaires ainsi que l'importance de la curarisation dans ce type de chirurgie pourraient inciter à s'attarder sur la recherche des spécificités pharmacodynamiques des curares modernes chez ces patients.

#### **1.4.1. Historique de la curarisation**

C'est vers 1596 en Guyane que L. Keymis mentionne une substance extraite de certaines lianes présente sur les flèches empoisonnées des Indigènes qui entraîne une paralysie des muscles : c'est le curare. En 1940, A.E. Bennett<sup>118</sup> utilise un curare pour prévenir les complications lors de l'électro-convulsivothérapie des patients en psychiatrie. En 1942, H. R. Griffith<sup>119</sup> utilise l'intocostrin, préparation commerciale à base de *Chondodendron tomentosum* (liane), pour provoquer un relâchement musculaire lors d'une anesthésie générale ce qui améliore les conditions opératoires et ne provoque pas « d'effets délétères pourvu que l'anesthésiste soit entraîné ». Mais ce n'est qu'en 1948 que H. Carron<sup>120</sup> décrit la diminution des laryngospasmes, l'amélioration des conditions d'intubation avec les curares, associés au pentothal. De nos jours, l'utilisation des curares (produits de synthèse), est pratique courante et leur utilisation fait l'objet de conférences de consensus.

## 1.4.2. Physiologie neuromusculaire

La physiologie est importante pour comprendre l'action des curares. La jonction neuromusculaire ou plaque motrice est la jonction entre un neurone moteur et la fibre musculaire. Lors d'une contraction musculaire, la cellule nerveuse se dépolarise par une entrée de sodium ( $\text{Na}^+$ ) jusqu'à la synapse : le potentiel passe de -90 à +50 mV. Au niveau de la synapse, le calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) est libéré par le réticulum sarcoplasmique et les mitochondries, provoquant la libération de 200 à 400 vésicules d'acétylcholine. La liaison de deux molécules d'acétylcholine au récepteur post-synaptique nicotinique de la cellule musculaire entraîne une modification conformationnelle du canal ionique, permettant ainsi une entrée de sodium ( $\text{Na}^+$ ). La dépolarisation de la fibre musculaire qui en résulte produit une libération du calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) au niveau des mitochondries et du sarcolemme et aboutit à la contraction musculaire. L'acétylcholine est ensuite hydrolysée en acétate et en choline par les acétylcholinestérases<sup>121</sup>.

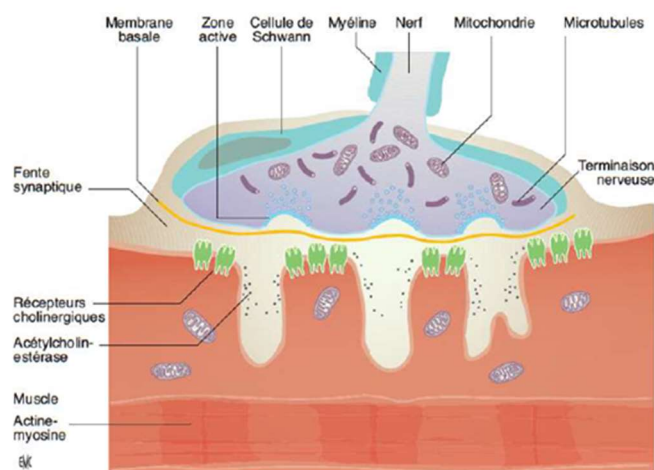


Figure 10 : La jonction Neuro-musculaire  
Tiré de EMC - Anesthésie - Réanimation

## 1.4.3. Classification des curares et leurs modes d'action

Il existe deux types de curare dont le mode d'action est totalement différent:

### 1.4.3.1. Curares dépolarisants

La succinylcholine (Celocurine®) est un curare qui se fixe sur une des deux sous-unités du récepteur  $\alpha$  nicotinique N2 de la plaque motrice. Il entraîne une ouverture prolongée des récepteurs nicotiques post-synaptiques créant une dépolarisation et une contraction musculaire (fasciculations). Le récepteur est ainsi bloqué en position ouverte jusqu'à la

disparition de la molécule. Lors de la réponse à la stimulation, il existe une diminution stable de cette réponse mais sans épuisement.

#### **1.4.3.2. Curares non dépolarisants**

Les benzyloquinoliniques, le mivacurium (Mivacron®), l'atracurium (Tracrium®), le cis-atracurium (Nimbex®), et les aminostéroïdiens, le rocuronium (Esmeron®), le vécuronium (Norcuron®), le pancuronium (Pavulon®) sont ces curares qui se fixent sur la sous-unité  $\alpha$  post-synaptique, ils sont en interaction compétitive avec l'acétylcholine et bloquent le récepteur en position fermée. Lors de la réponse à la stimulation, il existe une diminution de cette réponse avec épuisement.

#### **1.4.4. Paramètres d'un bloc neuromusculaire**

Il faut prendre en compte les différents paramètres du bloc moteur spécifique à chaque curare<sup>122</sup>.

##### **1.4.4.1. Dose efficace 95% (DE 95%)**

C'est la dose efficace produisant une diminution de 95% de l'amplitude de la réponse musculaire mesurée à l'adducteur du pouce après une stimulation supra maximale unique. La dose recommandée pour l'intubation est égale à 2 x DE 95%.

##### **1.4.4.2. Puissance d'un curare**

Un curare est d'autant plus puissant que sa DE 95% est faible.

##### **1.4.4.3. Délai d'action ou délai d'installation**

C'est l'intervalle de temps entre la fin de l'injection du curare et l'apparition d'un bloc maximal.

##### **1.4.4.4. Durée d'action clinique**

C'est l'intervalle de temps entre la fin de l'injection du curare et la récupération spontanée de 25% de la force musculaire initiale.

##### **1.4.4.5. Durée d'action totale**

C'est l'intervalle de temps entre la fin de l'injection du curare et la récupération spontanée de 90% de la force musculaire initiale (décurarisation).

##### **1.4.4.6. Index de récupération (IH 25-75)**

C'est l'intervalle de temps entre la récupération de 25% à 75% de la force musculaire initiale<sup>122</sup>.

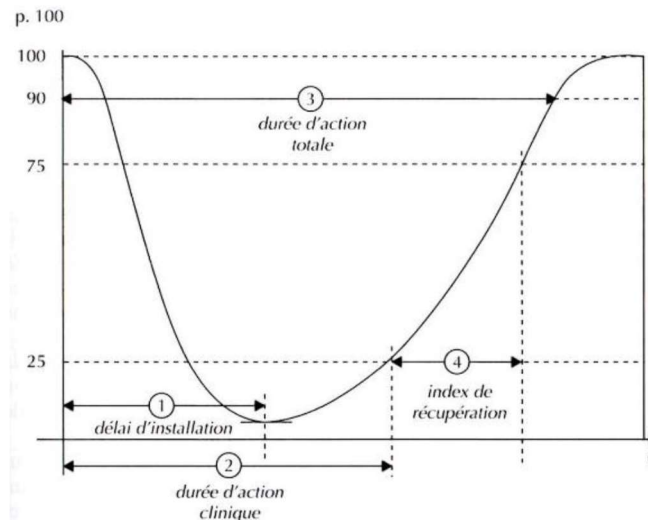


Figure 11 : Les paramètres du bloc Neuro-musculaire<sup>122</sup>

Tableau 4 : Les curares en pratique<sup>122</sup>

	Dose d'induction (mg/kg)	Délai d'action (min)	Durée d'action clinique (min)	Durée d'action totale (min)	Réinjection (min)	Entretien (mg/kg)	Perfusion (mg/kg/min)
Succinylcholine	1	1	8 à 10	12	Non	Non	Non
Mivacurium	0,20	2 à 3	15 à 20	20 à 30	10 à 15	0,1	0,5 à 0,6
Atracurium	0,5	2 à 3	30 à 40	50 à 60	20 à 40	0,1 à 0,2	0,3 à 0,6
Cisatracurium	0,15	4 à 5	40 à 60	70 à 80	20 à 30	0,03	0,06 à 0,12
Vecuronium	0,1	3 à 4	30 à 40	50 à 60	20 à 30	0,025	0,1
Rocuronium	0,6 à 1,0	1 à 2	30 à 40	50 à 60	15 à 20	0,15	0,3 à 0,5

#### 1.4.5. Curarisation et décurarisation

Une autre notion tout aussi importante est la chronologie d'installation du bloc neuromusculaire. En effet l'adducteur du pouce, la paroi postérieure du pharynx, les masséters et la base de la langue sont des muscles très sensibles aux curares, ils se curarisent les premiers et se décurarisent les derniers. A l'inverse, l'orbiculaire de l'œil, les cordes vocales, le diaphragme et les grands droits sont des muscles résistants aux curares, ils se curarisent les derniers et se décurarisent les premiers<sup>123</sup>.



Ainsi, on monitoré la curarisation au niveau de l'orbiculaire de l'œil pour l'installation et l'entretien du bloc neuromusculaire (monitorage des cordes vocales résistantes aux curares), puis au niveau de l'adducteur du pouce pour la phase de récupération du bloc (puisque ce muscle se décurarise en dernier).

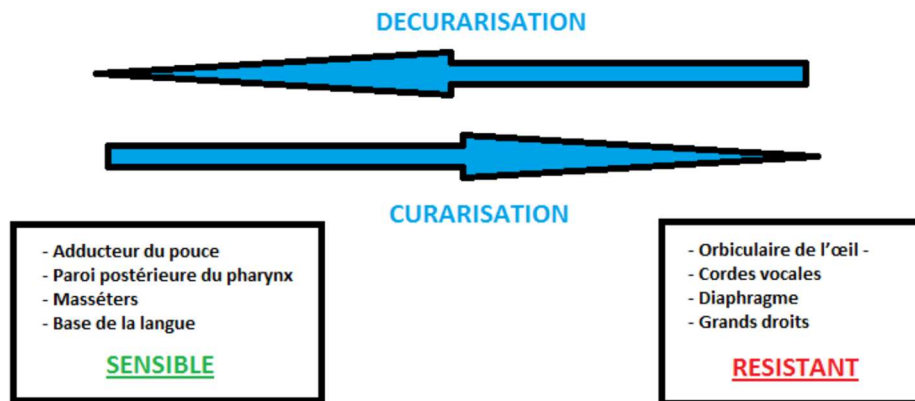


Figure 12 : Illustration de la chronologie de la curarisation et de la décurarisation

#### 1.4.6. Monitorage de la curarisation

L'adaptation du degré de relâchement musculaire ne se conçoit pas sans un monitoring adapté. Le monitoring de la curarisation se fait par stimulation neuromusculaire dont il existe plusieurs modalités. En pratique, on monitoré le plus souvent la curarisation avec le mode de stimulation neuro-musculaire appelé Train de quatre ou Train of four (TOF). Il s'agit de la stimulation répétitive de quatre twitches (impulsion de 200  $\mu$ s) en deux secondes ; quatre stimuli séparés par 0,5 seconde (fréquence de 2 Hz) et répétée toutes les 10-20 secondes. Ainsi, on mesure le nombre de réponses (0 à 4) et le rapport de la force développée de la quatrième réponse sur la première (T4/T1) exprimé en pourcentage<sup>124</sup>.

A l'induction de l'anesthésie, l'absence de réponse (TOF = 0) indique le moment idéal pour la laryngoscopie et l'intubation trachéale, améliore les conditions d'intubation et réduit l'incidence des lésions des cordes vocales. La surveillance peropératoire favorise les conditions chirurgicales optimales, guide le dosage approprié du curare et signale l'état d'antagonisation pharmacologique. L'obtention d'un rapport T4/T1  $\geq$  90% à l'adducteur du pouce indique que la levée du bloc neuromusculaire est suffisante pour l'extubation trachéale<sup>124</sup>.

#### **1.4.7. Curarisation en chirurgie laparoscopique**

S'il n'est globalement pas contesté, notamment en chirurgie abdominale et thoracique que la curarisation facilite les conditions chirurgicales, il est également admis que l'acte chirurgical (sus- ou sous-mésocolique), l'approche chirurgicale (laparotomie ou laparoscopie) ainsi que les facteurs humains (patients mais aussi chirurgiens) conditionnent le besoin du relâchement musculaire<sup>125</sup>. Le niveau de bloc neuromusculaire qui fournit des conditions chirurgicales optimales pendant la chirurgie abdominale n'a pas été bien établi ; cependant il existe de bonnes preuves pour recommander une curarisation profonde dans la cholécystectomie laparoscopique, la néphrectomie et la prostatectomie pour améliorer les conditions chirurgicales<sup>126</sup>. De plus, les premières preuves suggèrent que le bloc profond peut réduire les complications chirurgicales périopératoires et améliorer les résultats pour le patient<sup>127</sup>. Les preuves sont insuffisantes pour recommander un niveau idéal de curarisation créant des conditions chirurgicales optimales pendant la laparotomie<sup>126</sup>.

## **2. Buts du travail**

## 2.1. Problème de recherche

La drépanocytose est la pathologie génétique la plus fréquente au monde avec la prévalence la plus élevée en Afrique subsaharienne. Elle est placée au 4ème rang des priorités de santé publique de l’OMS, de l’UNESCO et de l’ONU derrière le cancer, du fait de sa morbidité et de sa mortalité élevées. Dans les pays développés ces patients ont vu leur espérance de vie et leur qualité de vie s’améliorer du fait des progrès dans la qualité des soins.

Cela n’est pas toujours le cas dans les pays en voie de développement où la prise en charge reste encore assez difficile au vu des moyens disponibles, engendrant ainsi une espérance de vie bien plus réduite et une qualité de vie moins bonne du fait de multiples complications qui aboutissent le plus souvent à des interventions chirurgicales qui elles même représentent un risque surajouté de complication pour cette pathologie.

Le Cameroun est le 6<sup>ème</sup> pays avec le plus grand nombre de naissances drépanocytaires par an<sup>128</sup>. Malgré cela, il n'existe que deux centres de références spécialisés dans la prise en charge des drépanocytaires, répartis entre les villes de Yaoundé et Douala. En l’état actuel, la prise en charge périopératoire des drépanocytaires n’y est pas tout à fait codifiée et l’on ne dispose pas de données permettant d’apprécier l’ampleur et la qualité de cet aspect de la prise en charge de ces patients sur l’étendue du territoire.

## 2.2. Question de recherche

Quelles sont les difficultés liées à la prise en charge anesthésiologique du patient drépanocytaire au Cameroun ?

## 2.3. Type de recherche

Des études de type transversal descriptif (enquêtes) et de types prospectif descriptif et observationnel (comparaison à un groupe témoin) ont été réalisées.

- Nos travaux se sont déroulés au Cameroun et pour la plupart du temps dans les villes de Douala et Yaoundé mais aussi dans quelques villes des autres régions du pays.
- Les blocs opératoires de quelques hôpitaux de références des différentes villes ont servi de lieu de collecte de la plupart de nos données : conduite de l’anesthésie avec monitoring de la curarisation, surveillance postopératoire, identification des complications postopératoires ainsi que les facteurs favorisant leur survenue.

## **2.4. Objectifs**

### **2.4.1. Objectif général**

Analyser la prise en charge périopératoire des drépanocytaires par les anesthésistes au Cameroun.

### **2.4.2. Objectifs spécifiques**

- Décrire les pratiques des médecins anesthésistes dans la prise en charge périopératoire des drépanocytaires au Cameroun
- Déterminer l'incidence des complications postopératoires ainsi que les facteurs influençant leur survenue
- Comparer la pharmacodynamique d'une dose d'induction anesthésique du rocuronium chez des patients drépanocytaires à celle des patients non drépanocytaires
- Proposer un protocole de préparation à la chirurgie aisément applicable en ce contexte.

## **2.5. Hypothèse de recherche**

Les complications observées chez les drépanocytaires au Cameroun dans la période périopératoire pourrait être le fait de la prise en charge non optimale de ces patients. Définir et codifier par des protocoles simples, la prise en charge anesthésiologique des drépanocytaires devant subir une chirurgie pourrait améliorer la morbidité et la mortalité de ces derniers dans cette période.

## **3. ETUDE I**

Décrire les pratiques des médecins anesthésistes dans la prise en charge périopératoire des drépanocytaires au Cameroun

La chirurgie et les procédures anesthésiques et analgésiques constituent des défis pour le maintien des piliers de la santé du drépanocytaire que sont l'hydratation, l'oxygénation, la thermorégulation et l'équilibre acide-base<sup>129</sup>. La littérature renseigne que jusqu'à 19% des patients drépanocytaires opérés développent des complications vaso-occlusives<sup>130, 131</sup>. Les complications périopératoires qui surviennent peuvent être liées à l'intervention chirurgicale ou à l'hémoglobinopathie sous-jacente.<sup>82</sup> Le taux de survenue des complications peut être réduit en optimisant les conditions des patients en préopératoire et en accordant une attention particulière à la situation des patients pendant et après la chirurgie<sup>132, 133</sup>. Les anesthésistes jouent un rôle important dans la prise en charge périopératoire des patients drépanocytaires, étant donné que nombre d'entre eux sont opérés et peuvent développer des complications postopératoires. De nombreuses études ont été réalisées impliquant les pratiques des professionnels de santé sur différents aspects de la prise en charge des patients drépanocytaires, mais peu d'attention a été portée aux anesthésistes en particulier<sup>134-138</sup>. Les recommandations internationales en matière de prise en charge périopératoires des patients drépanocytaires sont actuellement bien codifiées<sup>93, 129, 139</sup> et appliquées dans les pays développés. Toutes ces recommandations ne sont pas toujours applicables dans les environnements à ressources limitées. Compte tenu de la rareté des données africaines, notre étude visait à décrire les pratiques des anesthésistes dans la prise en charge des patients drépanocytaires au Cameroun.

### **3.1. Matériel et méthodes**

Notre population cible était les médecins anesthésistes exerçant au Cameroun. D'après la pyramide de santé au Cameroun, les établissements de santé sont organisés en 3 niveaux : central, intermédiaire et périphérique. Le niveau périphérique comprend les hôpitaux de district et les centres de santé. Le niveau intermédiaire comprend les hôpitaux régionaux. Le niveau central comprend les centres de référence, des plus élevés (1<sup>ère</sup> catégorie) aux plus bas (3<sup>ème</sup> catégorie). La plupart des anesthésistes travaillent dans des établissements de santé de niveau central et certains dans des établissements de niveau intermédiaire. Ce sont les structures sanitaires qui ont la capacité, compte tenu de leurs plateaux techniques, d'accueillir les patients drépanocytaires pour une prise en charge périopératoire.

Après les approbations du comité d'éthique institutionnel de la recherche pour la santé humaine et du comité national d'éthique de la recherche pour la santé humaine, nous avons réalisé un dénombrement de tous les anesthésistes du territoire national pendant quatre mois allant du 1<sup>er</sup>

mars 2019 au 30 juin 2019. Les critères de sélection des participants étaient d'être médecin anesthésiste, ainsi que de travailler dans un établissement de santé au Cameroun. Ceux qui étaient absents du pays pendant la période d'étude ont été exclus (n = 12). Nous avons conçu un formulaire de collecte de données afin de déterminer les pratiques fréquentes dans la prise en charge anesthésique des patients atteints de drépanocytose, qui a été soumis et rempli individuellement par les participants. Sur ce formulaire, les questions posées portaient sur les types d'interventions réalisées, la préparation de ces interventions, des précisions sur les transfusions sanguines, la prise en charge multidisciplinaire, la survenue et la nature des complications et la nécessité d'une hospitalisation en soins intensifs après l'intervention. Tous les formulaires ont été remplis après que les participants ont donné leur consentement éclairé. Des discussions ont été menées avec les participants lorsqu'ils remplissaient leur formulaire, ou plus tard pour éclairer des zones d'ombre. Le formulaire de collecte des données est présenté à l'annexe 1. Nous n'avons aucun conflit d'intérêt.

Les données ont été saisies sur une feuille de données Microsoft EXCEL et analysées à l'aide du logiciel IBM SPSS version 23. Le modèle de régression logistique binaire a été utilisé pour rechercher les facteurs probables influençant les pratiques des anesthésistes. La régression logistique binaire permet d'ajuster au mieux une relation non linéaire entre des variables et sa probabilité est comprise entre 0 et 1. Pour cette étude, ce modèle a permis d'émettre l'hypothèse selon laquelle les pratiques des anesthésistes (transfusion sanguine préopératoire, survenue de complications postopératoires et nécessité d'une hospitalisation en soins intensifs après la chirurgie) sont influencées par des facteurs tels que le sexe, l'âge, la catégorie d'hôpital, la consultation d'hématologie avant l'opération, le nombre d'années de pratique de l'anesthésie et le nombre de patients atteints de drépanocytose pris en charge par an. Le modèle de régression logistique binaire a donc été spécifié comme suit :

$$Z = \alpha + \beta_1 \text{ Sexe} + \beta_2 \text{ Age} + \beta_3 \text{ Catégorie d'hôpital} + \beta_4 \text{ Consultation d'hématologie avant chirurgie} + \beta_5 \text{ Nombre d'années de pratique de l'anesthésie} + \beta_6 \text{ Nombre de patients drépanocytaires pris en charge par an} + \mu.$$

Z = Probabilité de transfusion sanguine préopératoire ou de survenue de complications postopératoires ou de nécessité d'une hospitalisation en soins intensifs après l'opération.



$\beta$  = coefficient de régression expliquant les changements causés dans Z par les changements dans les variables indépendantes.  $\mu$  = Terme d'erreur ;  $\alpha$  = Constante.

## 3.2. Résultats

### 3.2.1 Caractéristiques des participants

Au total, 47 médecins anesthésistes ont été identifiés au Cameroun, et 35 ont été inclus dans notre étude. Parmi eux, 8,6% exerçaient dans des formations sanitaires de niveau intermédiaire, 31,4% dans des hôpitaux de référence de première catégorie, 37,1% dans des hôpitaux de référence de deuxième catégorie, et 22,9% dans des hôpitaux de référence de troisième catégorie. L'âge moyen des participants était de 44 ans, avec des extrêmes de 35 à 62 ans. Il s'agissait principalement d'hommes (54,3 %). Le nombre moyen d'années de pratique était de 10 ans avec des extrêmes de 2 à 34 ans. Le nombre moyen de patients atteints de drépanocytose pris en charge par le participant était de 9 par an, avec des extrêmes variant de 1 à 40 par an.

Tableau 5: Caractéristiques sociodémographiques des participants

Variables	Nombre (n = 35)	Pourcentage (%)	Moyenne	Min	Max	Ecart -type
<b>Sexe</b>						
Masculin	19	54,3				
Feminin	16	45,7				
<b>Âge</b>						
			44	35	62	8,310
<b>Nombre d'années dans la pratique de l'anesthésie</b>						
			10	2	34	8,434
<b>Nombre de drépanocytaires pris en charge par année</b>						
			9	1	40	7,629
<b>Catégorie d'hôpital</b>						
Niveau intermédiaire	3	8,6				
Niveau central première catégorie	11	31,4				
Niveau central deuxième catégorie	13	37,1				
Niveau central troisième catégorie	8	22,9				

### *3.2.2 Gestion préopératoire*

En ce qui concerne le contexte chirurgical et la préparation des patients atteints de drépanocytose (tableau 2), 17,1% des anesthésistes avaient pris en charge ces patients uniquement pour des interventions électives, tandis que 82,9% les avaient pris en charge pour des interventions électives et d'urgence. Pour les interventions électives, 57,2 % avaient hospitalisé leurs patients 24 heures avant l'intervention, 25,7 % 48 heures avant l'intervention, 11,4 % 72 heures avant l'intervention et 2,7 % plus de 72 heures avant l'intervention. Par ailleurs, 22,8% des praticiens avaient rencontré uniquement de la chirurgie abdominale, 74,3% avaient rencontré à la fois de la chirurgie abdominale et de la chirurgie orthopédique, tandis que 2,9% avaient rencontré uniquement de la chirurgie urologique.

Tableau 6: Prise en charge préopératoire des drépanocytaires par les anesthésistes.

Variables	Fréquence	Pourcentage
<b>Contexte chirurgical</b>		
Chirurgie élective exclusivement	6	17,1
Chirurgie d'urgence exclusivement	0	0
Chirurgie élective et chirurgie d'urgence	29	82,9
<b>Intervalle de temps entre l'admission et la chirurgie (élective)</b>		
Admission 24 heures avant la chirurgie	20	57,2
Admission 48 heures avant la chirurgie	9	25,7
Admission 72 heures avant la chirurgie	4	11,4
Admission plus de 72 heures avant la chirurgie	2	5,7
<b>Types d'interventions chirurgicales pris en charge</b>		
Chirurgie abdominale exclusivement	8	22,8
Chirurgie orthopédique exclusivement	0	0
Chirurgie abdominale et orthopédique	26	74,3
Chirurgie urologique exclusivement	1	2,9
<b>Bilan préopératoire</b>		
Numération formule sanguine, groupe sanguin ABO/Rhésus et profil de coagulation (TP/TCK)	35	100
<b>Demande une recherche d'agglutinines irrégulières</b>		
Oui	9	25,7
Non	26	74,3
<b>Connaissance préopératoire du pourcentage d'HbS</b>		
Toujours	5	14,3
Quelques fois	13	37,1
Jamais	17	48,6
<b>Consultation d'hématologie avant une intervention chirurgicale</b>		
Oui	8	22,9
Non	27	77,1

TP= taux de prothrombine TCK = Temps de Céphaline Kaolin

Dans leur pratique quotidienne, tous les participants demandaient un dépistage de base qui comprenait : une numération formule sanguine, un test du groupe sanguin ABO/Rhésus et un profil de coagulation (taux de prothrombine et temps céphaline kaolin). Seuls 25,7% avaient prescrit une recherche d'agglutinines irrégulières (RAI). Le pourcentage d'hémoglobine S avant l'intervention était toujours disponible pour 14,3% des participants, quelques fois seulement pour 37,1% et n'était jamais disponible pour 48,6%. Seuls 22,9% des participants avaient demandé une autre consultation d'hématologie avant la chirurgie.

### *3.2.3 Pratiques transfusionnelles et complications postopératoires rencontrées*

Dans notre population d'étude, 74,3% des participants avaient prescrit des transfusions sanguines aux patients atteints de drépanocytose avant une intervention chirurgicale. Parmi ceux qui pratiquaient la transfusion sanguine préopératoire systématique, 11,5% ne se référaient à aucun seuil et se basaient sur d'autres critères tels que le type de chirurgie et l'état clinique du patient. Les autres avaient utilisé des seuils variant de 6 à 9 g/dl (voir tableau 5 pour plus de détails). Seuls 11,4% (4/35) avaient effectué un échange transfusionnel avant la chirurgie.

Près de la moitié d'entre eux (45,7%) avaient enregistré des complications postopératoires. Parmi ceux-ci, certains n'avaient noté qu'un seul type de complication : 25% avaient noté des crises vaso-occlusives, 12,5% un syndrome thoracique aiguë, 18,7% une anémie mal tolérée, 12,5% un retard de réveil anesthésique, 6,2% une embolie pulmonaire, et 6,25% une surinfection postopératoire. Les autres avaient noté au moins deux types de complications (voir tableau 5). De même, 51,4% avaient eu recours à une prise en charge postopératoire en unité de soins intensifs pour leurs patients, tandis que 8,5% avaient enregistré des décès. Seuls 17,1% disposaient de protocoles de prise en charge périopératoire des patients drépanocytaires dans les hôpitaux où ils exerçaient.

Tableau 7 : Transfusion sanguine périopératoire, complications postopératoires rencontrées et nécessité d'une hospitalisation en soins intensifs.

Variables	Anesthésistes (n=35)	Pourcentage (%)
<b>Recours à la transfusion sanguine en préopératoire</b>		
Oui	26	74,3
Non	9	25,7
<b>Seuil transfusionnel en préopératoire (n = 26)</b>		
Taux Hb < 6g/dl	2	7,7
Taux Hb < 7g/dl	16	61,5
Taux Hb < 8g/dl	4	15,4
Taux Hb < 9g/dl	1	3,9
critères cliniques	3	11,5
<b>Recours à l'échange transfusionnel en préopératoire (n=35)</b>		
Oui	4	11,4
Non	31	88,6
<b>Survenue de complications post-opératoires (n = 35)</b>		
Oui	16	45,7
Non	19	54,3
<b>Complications rencontrées (n=16)</b>		
Crise vaso-occlusive	4	25
Syndrome thoracique aigu	2	12,5
Embolie pulmonaire	1	6,25
Décompensation de l'anémie	3	18,75
Surinfection	1	6,25
Crise vaso-occlusive et syndrome thoracique aigu	1	6,25
Décompensation de l'anémie et surinfection	1	6,25
Retard de réveil et décompensation de l'anémie	2	12,5
Crise vaso-occlusive et infection	1	6,25
<b>Recours aux soins intensifs en post-opératoire (n=35)</b>		
Oui	18	51,4
Non	17	48,6
<b>Disponibilité de directives hospitalières pour la prise en charge des patients atteints de drépanocytose</b>		
Oui	6	17,1
Non	29	82,9

### 3.2.4 Facteurs influençant la pratique

Les facteurs influençant les pratiques des anesthésistes sont présentés dans le Tableau 8. Les résultats montrent que le nombre de patients drépanocytaires pris en charge par an ( $p = 0,06$ ) influence significativement la probabilité de transfusion sanguine préopératoire à un niveau de probabilité de 10%. La consultation hématologique avant la chirurgie ( $p = 0,09$ ) et le sexe masculin ( $p = 0,06$ ) influençaient significativement la probabilité de prise en charge des complications postopératoires à un niveau de probabilité de 10%, respectivement. En outre, le nombre d'années de pratique de l'anesthésie ( $p = 0,09$ ) et le nombre de patients drépanocytaires

pris en charge par an ( $p = 0,04$ ) influençaient de manière significative la probabilité de devoir recourir à une hospitalisation en unité de soins intensifs après une intervention chirurgicale, à des niveaux de probabilité de 10 % et de 5 % respectivement. Les anesthésistes les plus expérimentés avaient tendance à recourir à une hospitalisation en soins intensifs par rapport aux moins expérimentés.

*Tableau 8 : Facteurs influençant la transfusion sanguine préopératoire, la gestion des complications postopératoires et la nécessité d'une hospitalisation postopératoire en soins intensifs.*

Variables	Transfusion sanguine préopératoire			Prise en charge des complications postopératoires notées par les anesthésistes			Probabilité qu'un anesthésiste ordonne une hospitalisation dans une unité de soins intensifs.		
	Coefficient	Wald	p Value	Coefficient	Wald	p Value	Coefficient	Wald	p Value
-Masculin	2,4	2,2	0,1	2,3 *	3,5	0,06	1,2	1,03	0,3
-Age des anesthésistes	-0,05	0,04	0,8	-0,2	2,1	0,1	-0,3*	2,8	0,09
- Catégorie d'hôpital									
niveau central 1ère catégorie	-19,8	0,0	0,9	-21,1	0,0	0,9	-23,1	0,0	0,9
niveau central 2ème catégorie	-16,7	0,0	0,9	-24,2	0,0	0,9	-23,1	0,0	0,9
niveau central 3ème catégorie	-20,1	0,0	0,9	-23,4	0,0	0,9	-44,9	0,0	0,9
- Consultation d'hématologie avant la chirurgie	-1,2	1,8	0,4	-2,7 *	2,8	0,09	-20,2	0,0	0,9
- Nombre d'année dans la pratique de l'anesthésie	0,2	0,4	0,5	0,1	1,1	0,2	0,3 *	2,7	0,09
- Nombre de drépanocytaires pris en charge par année	0,4*	3,3	0,06	0,08	0,7	0,3	0,3**	4,2	0,04
Constante	18,1	0,00	0,9	32,3	0,0	0,9			
$\chi^2$	17,2*			18,7 *			22,7 **		
Table de classification	85,7			88,6			82,9		
Cox & Snell R square	0,3			0,4			0,6		
Nagelkerke R squared	0,5			0,5			0,4		
-2 Log likelihood	20,4			29,0			25,4		

*N.B. \*\* et \* sont significatifs à 5% et 10%, respectivement (jusqu'à 10% du fait que nous soyons dans un enquête).*

*Les règles empiriques de la régression logistique binaire pour cette étude indiquent que les variables significatives ont une influence sur la transfusion sanguine préopératoire, la survenue de complications postopératoires notées par les anesthésistes et la probabilité qu'un anesthésiste ordonne une admission en unité de soins intensifs après l'intervention. Les valeurs p de  $< 0,05$  et  $< 0,1$  représentaient une dépendance statistiquement significative à 5 % et 10 %, respectivement.*

### 3.3. Discussion

La fréquence de la drépanocytose est élevée en Afrique subsaharienne et cependant on note un faible nombre de médecins anesthésistes. Au Cameroun, nous avons relevé 47 médecins anesthésistes pour environ 30 millions d'habitants, soit un ratio de 1 médecin anesthésiste pour 600 milles habitants environ. Le ratio médecin/population est actuellement de 1 médecin pour 10 000 habitants, loin des recommandations de l'OMS pour un accès minimal à la santé (4,45 personnels de santé dont 1 médecin pour 1 000 habitants)<sup>140</sup>. L'effet direct de ce ratio est que l'essentiel de ces spécialistes exercent de manière préférentielle dans les structures de références. D'après la pyramide sanitaire au Cameroun, les établissements de santé sont organisés en 3 niveaux classés par ordre croissant en périphérique, intermédiaire et central. Le niveau central qui est le plus haut niveau de référence étant subdivisé en 3 catégories classées par ordre décroissant en 1ere, 2eme et 3eme catégorie. On pouvait voir il y a quelques années que dans le meilleur des cas, le nombre de professionnels dans le domaine de l'anesthésie restait inférieur à 15 par million d'habitants, la majorité exerçant le plus souvent dans les hôpitaux universitaires ou les centres régionaux <sup>141</sup>. A titre de comparaison, la Belgique comptait à la même période plus de 2000 médecins anesthésistes pour dix millions de personnes, soit un taux de 200 par million, et la France en 2000 comptait près de 9000 spécialistes (médecins et infirmiers) avec un taux d'environ 150 médecins anesthésistes par million <sup>141</sup>. En 2009 on avait en Belgique 2089 médecins anesthésistes (*Association Professionnelle des Anesthésistes Réanimateurs Belges*). En 2020, il y avait 47.808 médecins qui résidaient en Belgique et qui étaient actifs et en droit de prêter sur le territoire belge (*SPF santé publique*). En 2022, 11.877 anesthésistes-réanimateurs exerçaient en France (*Société Française d'anesthésie réanimation*).

Il existe également un déséquilibre dans la distribution géographique des structures sanitaires au Cameroun en général et en particulier des unités de prise en charge spécialisée des patients drépanocytaires dont on dispose de deux sur l'ensemble du pays (un à Douala et un à Yaoundé). Plus on s'éloigne de ces deux villes et des régions dont elles sont les principales métropoles, plus les plateaux techniques sont réduits et donc les possibilités de meilleure prise en charge possible des patients drépanocytaires se réduisent. Il s'agit notamment pour ces patients et leurs familles de l'accès aux produits sanguins labiles, de l'accès et de l'acceptation du traitement à l'Hydroxyurée, de l'acceptation de la chirurgie lorsqu'une indication se pose et en général du suivi régulier par un médecin qu'il soit spécialiste ou non de la drépanocytose. La prise en

charge multidisciplinaire est également difficile du fait du nombre réduit de médecins spécialistes.

L'échange transfusionnel est exceptionnel et se fait par méthode manuelle. Ceci du fait du manque de logistique adéquate mais aussi du coût élevé de ces soins pas accessibles pour la majorité et même de la sécurité transfusionnelle qui n'est pas toujours assurée.

La transfusion sanguine est la stratégie de loin la plus utilisée. Si dans quelques hôpitaux de référence des villes de Douala et Yaoundé il est possible d'avoir du concentré globulaire phénotypé, déleucocyté, ce n'est pas le cas lorsqu'on s'éloigne de ces deux villes où le seul produit sanguin labile disponible pour la transfusion sanguine reste encore du sang total. Les difficultés pour l'accès à la transfusion sanguine sont généralement liées au coût et à la disponibilité des donneurs volontaires. La plupart des donneurs sont en général des donneurs familiaux.

Cette situation est la même pour les examens d'hématologie tels que la recherche d'agglutine irrégulière et l'électrophorèse de l'hémoglobine qui ne sont pas toujours accessibles et très peu demandés par les praticiens dans la prise en charge périopératoire des drépanocytaires au Cameroun. La numération formule sanguine et le groupage sanguin sont les plus disponibles et accessibles.

L'Hydroxyurée est peu prescrit du fait de sa disponibilité, de son accessibilité et même de son acceptabilité par de nombreux patients ou leurs familles, évoquant le plus souvent l'effet de cette molécule sur la fertilité. Le manque de formation du personnel prescripteur non spécialisé est également une cause de la faible utilisation de ce médicament.

Le traitement définitif de la drépanocytose est bien évidemment indisponible au Cameroun.

Le coût de la prise en charge globale des drépanocytaires au Cameroun (traitement quotidien, bilan annuel, prise en charge des complications aiguës et chroniques) est à la charge des parents et il est souvent lourd pour au moins 40% d'entre eux de subvenir à toutes ces charges.

Pour la prise en charge des complications aiguës, il existe des services de réanimation adulte et pédiatriques avec un plateau technique minimal .

Dans ce contexte, des disparités sont prévisibles dans la prise en charge des patients drépanocytaires. Compte tenu des différences sociales, culturelles, économiques ou de niveau



d'instruction des patients et de leurs familles, des écarts de plateaux techniques dans nos formations sanitaires, de la non disponibilité ou de l'inaccessibilité à certains moyens thérapeutiques préventifs ou curatifs, de la non disponibilité des mécanismes de partage des risques de type assurance-maladie, laissant présager des résultats peu satisfaisants.

Peu d'études ont montré les pratiques des médecins anesthésistes dans la prise en charge de la drépanocytose en Afrique subsaharienne. Ces pratiques variaient d'un médecin anesthésiste à l'autre, avec des contraintes quasi similaires liées à l'environnement.

La plupart des anesthésistes avaient pris en charge des patients drépanocytaires en situation d'urgence. En contexte d'urgence, les risques préopératoires sont plus élevés chez les patients drépanocytaires. Le risque périopératoire chez le drépanocytaire est largement majoré du fait de la nature urgente de la chirurgie, qui associée à d'autres facteurs comme l'hypoxie, l'hypothermie, la déshydratation, l'acidose et la douleur augmente l'incidence de la falciformation des globules rouges<sup>142</sup>. Les pratiques culturelles, telles que les traitements traditionnels et autres mesures de phytothérapie sont courantes et constituent un obstacle majeur à une prise en charge médicale précoce. Il en résulte un retard dans la recherche des soins médicaux, ce qui pourrait expliquer la tendance à la chirurgie d'urgence chez les patients atteints de drépanocytose observée dans cette étude.

La plupart des participants avaient traité des patients atteints de drépanocytose pour une chirurgie abdominale et orthopédique. Ce résultat est cohérent avec les données de la littérature<sup>82, 143, 144</sup>, qui classent les complications hépatobiliaires, digestives et osseuses comme les indications chirurgicales les plus fréquentes chez les patients drépanocytaires.

Ils ont hospitalisé leurs patients dans la plupart des cas, 24 heures avant une chirurgie élective. Les patients drépanocytaires devraient être admis à l'hôpital pour une chirurgie élective plusieurs jours avant l'intervention afin d'assurer une meilleure préparation et de limiter ainsi la survenue de complications. L'état clinique de ces patients peut nécessiter une longue préparation. De nombreux auteurs recommandent l'admission des patients drépanocytaires au moins un jour avant l'intervention, afin de laisser le temps de réaliser le bilan préopératoire et l'hydratation intraveineuse<sup>93, 145-148</sup>. La revue d'une série de patients drépanocytaires ayant subi une cholécystectomie de 1978 à 1991 pour évaluer leur prise en charge périopératoire et leur résultat clinique<sup>149</sup>, montrait que ces patients avaient été préparés sur un intervalle de 2 à 8

semaines en préopératoire. Il n'y avait eu dans cette série aucun événement vaso-occlusif apparent lié à la drépanocytose et aucune complication retardée.

Les examens préopératoires se limitaient à une numération formule sanguine complète, à un profil de coagulation (taux de prothrombine / temps de céphaline kaolin) et à un groupe sanguin/facteur rhésus. Plusieurs facteurs peuvent y contribuer, comme l'urgence de la chirurgie et la disponibilité d'installations techniques. La faible demande de recherche d'agglutinines irrégulières et de pourcentage d'hémoglobine S pourrait s'expliquer par les coûts des examens, qui sont la plupart du temps supportés par les patients et leurs familles. D'autres causes pourraient être l'insuffisance des plateaux techniques dans les laboratoires de la plupart des hôpitaux où les anesthésistes travaillent, ainsi que l'urgence qui ne laisse pas assez de temps pour plus d'investigation. La recherche d'agglutinines irrégulières devrait être fortement recommandée dans la prise en charge de ces patients en cas de suspicion d'accident d'hémolyse post-transfusionnelle retardée<sup>150</sup>. Ainsi, compte tenu du risque d'allo-immunisation des globules rouges en raison de systèmes de banques de sang non normalisés et des réactions transfusionnelles qu'on observe dans plusieurs régions en Afrique subsaharienne<sup>151, 152</sup>, tous les patients drépanocytaires doivent bénéficier d'un hémogramme complet, d'une urémie et d'un ionogramme sanguin, ainsi que d'un dépistage d'agglutinines irrégulières avant toute intervention chirurgicale<sup>153</sup>.

Les soins multidisciplinaires des drépanocytaires constituent un atout majeur pour l'amélioration de leur santé. Cette collaboration permet d'évaluer la gravité et l'impact fonctionnel de la maladie chez ces patients, d'abord en fonction de l'historique vaso-occlusif et transfusionnel et ensuite en fonction du degré de progression des complications dégénératives<sup>154</sup>. La difficulté au Cameroun est l'accès à des médecins spécialistes dans toutes les régions. Le nombre de médecins spécialistes (y compris les hématologues) est faible et seuls quelques hôpitaux de première catégorie en ont dans divers domaines. Cela pourrait expliquer pourquoi la plupart des anesthésistes sont les seuls impliqués dans la prise en charge périopératoire des drépanocytaires. Plusieurs études<sup>143, 155</sup> ont montré que le contexte non urgent de la chirurgie et la gestion périopératoire multidisciplinaire optimale, associant anesthésistes, chirurgiens et hématologues, ont contribué en partie à prévenir la survenue de complications postopératoires liées à la drépanocytose.

La prise en charge préopératoire des drépanocytaires comprend souvent une transfusion de globules rouges pour réduire le risque de morbidité et de mortalité associé à la chirurgie<sup>156</sup>. Il n'y a actuellement pas de consensus sur les bienfaits de la transfusion préopératoire chez ces patients<sup>157</sup>. La majorité des anesthésistes de notre série était habituée à la transfusion sanguine préopératoire, très peu utilisaient l'échange transfusionnel. Le bénéfice de la transfusion chez les drépanocytaires est la réduction rapide de la proportion de globules rouges contenant l'hémoglobine S, ce qui enrayer la cascade pathophysiologique délétère. Elle comporte cependant des risques particuliers chez ces patients : aggravation paradoxale de l'état clinique par hyperviscosité lorsque l'hémoglobine est remontée à une valeur très élevée (ne jamais dépasser 10-11 g/dl) ; allo-immunisation fréquente en raison des différences constitutionnelles des antigènes de groupe sanguin<sup>158</sup> ; et surcharge en fer. Ces situations pourraient d'une part justifier l'attitude des anesthésistes de notre étude qui n'avaient pas opté pour la transfusion sanguine préopératoire. La transfusion sanguine est rarement proposée dans le but de remonter l'hémoglobine, l'anémie des patients drépanocytaires étant chronique et le plus souvent bien tolérée. Cette tolérance de l'anémie chronique ne permet pas toujours de définir d'emblée un taux d'hémoglobine en dessous duquel on devrait absolument transfuser ces patients. Cela pourrait justifier cette variabilité du seuil transfusionnel observé d'un participant à un autre. Dans l'étude d'une cohorte prospective en Tanzanie sur 1516 drépanocytaires en milieu hospitalier<sup>159</sup>, l'un des facteurs de risque indépendants du décès était un faible taux d'hémoglobine (<5 g/dl). Comme observé dans notre étude, des critères tels que le type de chirurgie et l'état clinique du patient peuvent être déterminants dans le choix du seuil transfusionnel en période préopératoire.

Les complications postopératoires liées à la drépanocytose sont des événements fortement redoutés et leur fréquence dépend de l'état du patient avant l'intervention, du type de chirurgie pratiquée mais également des équipes impliquées<sup>154</sup>. Les principales complications généralement rencontrées (épisodes fébriles, hémolyses, crises vaso-occlusives, accidents thromboemboliques et syndrome thoracique aigu) ont été relevées par les participants. Celles-ci sont favorisées par l'hypoxie, l'hypothermie et la douleur. Les soins postopératoires pour ces patients nécessitent une réanimation appropriée afin d'éviter tous les facteurs susceptibles de provoquer la falciformation des globules rouges et la survenue de complications. Le lieu le mieux adapté dans notre contexte pour assurer cette sécurité serait l'unité de soins intensifs car

très peu de services dans nos hôpitaux possèdent toute la logistique nécessaire pour assurer cette surveillance qui doit être continue dans les suites opératoires immédiates. La moitié des participants avait recours à l'unité de soins intensifs en postopératoire. Dans l'étude réalisée au Niger<sup>155</sup>, tous les patients ont été admis dans l'unité de soins intensifs pour une réanimation spéciale pendant les 24 premières heures ou plus. Une revue rétrospective de tous les drépanocytaires ayant subi une splénectomie entre 1999 et 2007 en Arabie saoudite<sup>160</sup> montre qu'il n'y a pas eu d'avantage réel à l'admission périopératoire systématique aux soins intensifs. L'utilisation de l'unité de soins intensifs dans les soins postopératoires pour ces patients pourrait dépendre des équipes, mais aussi du contexte.

Le large spectre clinique de la drépanocytose rend difficile l'établissement de protocoles de prise en charge définitifs pour l'ensemble de la population<sup>78</sup>. Peu de participants ont affirmé disposer d'un protocole de prise en charge des drépanocytaires dans leur hôpital. Bien que la qualité des études cliniques périopératoires récentes se soit améliorée, de nombreuses questions restent sans réponse concernant la prise en charge idéale<sup>78</sup>. Les protocoles de prise en charge visent tout de même à harmoniser et à améliorer les pratiques en s'appuyant sur des données bien établies. Cela permet aux équipes de faire le point sur les difficultés rencontrées et de se réajuster en fonction des résultats observés lors de la mise en œuvre.

Certains éléments propres à chaque participant pourraient influencer les pratiques comme observé dans notre étude. La consultation d'hématologie préopératoire réduit la probabilité de survenue d'une complication postopératoire. L'approche spécialisée des hématologues dans la préparation de ces patients permettrait de réduire la survenue des complications postopératoires. Les anesthésistes masculins ont une probabilité plus élevée d'observer des complications postopératoires. Bien que cela ait été souligné par nos résultats, nous n'avons pas trouvé d'explication à ce fait.

Plus le nombre de patients traités par an et le nombre d'années de pratique de l'anesthésie sont élevés, plus la probabilité de recourir aux soins intensifs postopératoires est grande. Cela pourrait s'expliquer par l'attitude des anesthésistes les plus expérimentés à recourir d'emblée aux soins intensifs en postopératoire, afin d'anticiper les complications prévisibles bien connues chez les drépanocytaires ; mais aussi par la vulnérabilité des drépanocytaires, qui souvent dans la période postopératoire peuvent présenter des complications non seulement liées à la drépanocytose mais aussi à la chirurgie.

### 3.4. Conclusion

Les pratiques des anesthésistes dans la prise en charge périopératoire des patients drépanocytaires au Cameroun sont très variables et sont significativement influencées par des facteurs tels que le nombre de patients traités par an, la consultation hématologique avant l'intervention, le nombre d'années de pratique. Les attitudes des médecins les plus expérimentés dans la profession ont tendance à différer de celles des autres médecins. Les chirurgies d'urgence chez les patients drépanocytaires sont assez fréquentes et les interventions chirurgicales les plus courantes sont abdominales et orthopédiques. Le bilan préopératoire est le plus souvent limité à une numération de la formule sanguine, un test de groupe sanguin ABO/Rhésus et un profil de coagulation. Les transfusions préopératoires sont fréquentes, mais les échanges transfusionnels sont rares. Les seuils et critères de transfusion sont très variables, ce qui reflète le fait que seule une minorité des répondants dispose d'un protocole de prise en charge des patients drépanocytaires. L'enseignement, l'éducation et les lignes directrices avec des audits et un suivi sont hautement nécessaires. Il serait donc bénéfique de mettre en place des lignes directrices facilement applicables dans ce contexte spécifique ; l'implication des hématologues et des spécialistes de la drépanocytose dans le processus à cette fin serait certainement un apport utile.

### 3.5. Publication

The Practices of Anaesthesiologists in the Management of Patients with Sickle Cell Disease: Empirical Evidence from Cameroon.

**Dominique Djomo Tamchom.**, Aristide Kuitchet., Raymond Ndikontar., Serge Nga Nomo., Hermine Fouda., Luc Van Obbergh.

*HealthCare*. 2021, 9, 1617. <https://doi.org/10.3390/healthcare9121617>

## **4. ETUDE II**

**Déterminer l'incidence des complications postopératoires ainsi que les facteurs influençant leur survenue.**

La drépanocytose est la pathologie génétique la plus répandue dans le monde<sup>19</sup>. Environ 200.000 personnes naissent avec cette maladie chaque année et les régions où les taux sont les plus élevés sont l'Afrique, la Méditerranée et l'Asie, où sa prévalence est estimée de 2 à 6% de la population<sup>161</sup>. Malgré la physiopathologie complexe et la diversité du tableau clinique, des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension et la prise en charge de la drépanocytose<sup>162</sup>. Grâce à l'amélioration du dépistage et du traitement néonatal, de nombreux patients drépanocytaires vont survivre jusqu'à l'âge adulte et se présenter plus fréquemment pour une intervention chirurgicale<sup>161</sup>. C'est à cette occasion que l'anesthésiste est concerné, d'autant que 15 à 30% des patients opérés souffriront d'une complication postopératoire<sup>146, 163, 164</sup>. La chirurgie expose le patient drépanocytaire à un risque accru de complications liées à la maladie<sup>155</sup>, nécessitant une prise en charge clinique périopératoire méticuleuse, incluant une gestion adaptée de l'anesthésie, qui a été largement décrite. La plupart des données proviennent des pays occidentaux et seulement quelques-unes de la zone sub-saharienne, bien que ces derniers représentent la plupart des patients drépanocytaires subissant une chirurgie dans le monde et que les installations soient limitées ; ce qui suggère que les données provenant des premiers pays suscités peuvent être biaisées<sup>155, 164, 165</sup>. Cette étude est donc cruciale car elle contribue à la littérature en analysant les complications postopératoires et les facteurs pouvant influencer leur apparition dans la gestion périopératoire des patients drépanocytaires dans un pays à ressources limitées .

#### **4.1. Matériel et méthodes**

Après avoir obtenu les autorisations éthiques de notre Comité d'éthique institutionnel et du Comité national d'éthique pour la recherche en santé humaine (CNERSH), nous avons collecté de manière prospective des données concernant la prise en charge des patients drépanocytaires nécessitant une anesthésie pour une intervention chirurgicale dans 11 hôpitaux camerounais du 1er mai 2019 au 30 avril 2021. Une fiche de collecte de données préétablie a été remplie par les anesthésistes exerçant dans ces hôpitaux classés en niveaux 1 et 2 (niveaux les plus élevés de la pyramide sanitaire au Cameroun), de la consultation préanesthésique au suivi post-anesthésique. Seuls les établissements disposant d'au moins un médecin anesthésiste ont été inclus, compte tenu du nombre limité d'anesthésistes exerçant sur l'ensemble du territoire qui était d'environ 50 médecins pour 25 millions d'habitants en 2019. Une classification du risque (mineur, intermédiaire et élevé) en fonction du type de chirurgie a été réalisée et associée à

chaque fiche de collecte (annexe 3). Tous les patients atteints de syndrome drépanocytaire majeur (se réfère à des manifestations cliniques plus ou moins sévères présentées par : L'homozygotie SS et l'hétérozygotie composite SC), admis dans l'une des structures sanitaires ciblées et qui ont été pris en charge par un anesthésiste et subi une intervention chirurgicale ont été inclus dans cette étude. Le syndrome drépanocytaire majeur associe trois grandes catégories de manifestations cliniques : l'anémie hémolytique chronique ; l'extrême susceptibilité aux infections ; les phénomènes vaso-occlusifs et se distingue des formes AS qui sont asymptomatiques. Ont été exclus ceux qui n'ont pas été opérés et ceux qui ont retiré leur consentement. Les caractéristiques des patients drépanocytaires ont été déterminées à l'aide des dossiers médicaux ou des rapports des patients eux-mêmes lorsque les dossiers n'étaient pas disponibles. Les complications postopératoires survenues ont également été enregistrées. Les complications postopératoires sont celles qui sont survenues entre la fin de la chirurgie et la sortie de l'hôpital ou celles qui ont nécessité le retour des patients à l'hôpital dans les 15 jours suivant leur sortie. La mortalité a été définie de manière périopératoire. Nous avons ensuite examiné les facteurs qui pourraient influencer la survenue de ces complications dans cette population étudiée. Comme nous l'avons déjà décrit, les données ont été collectées sur une fiche préalablement établie à ce titre (annexe 2). Les principales variables étaient : le traitement habituel par Hydroxyurée, le nombre de crises vaso-occlusives vécues par an, le niveau de risque associé à la chirurgie, la transfusion préopératoire, la durée d'hospitalisation avant la chirurgie, le type de chirurgie, la durée de la chirurgie, la technique chirurgicale, la classification ASA, le contexte de la chirurgie et le type d'anesthésie. Nous avons utilisé un échantillonnage de convenance pour obtenir une taille d'échantillon. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel IBM SPSS version 23. Les résultats ont été exprimés sous forme de pourcentage, de moyenne, d'écart-type et extrêmes. La régression logistique binaire a été utilisée pour déterminer la dépendance entre les variables. Les règles de la régression logistique binaire pour cette étude stipulent que les variables significatives ont un impact significatif sur la survenue des complications postopératoires chez un patient drépanocytaire et les variables non significatives n'ont pas d'impact significatif sur la survenue des complications postopératoires. Une valeur de ( $p < 0,05$ ) représentant une dépendance statistiquement significative au niveau de 5%.



## 4.2. Résultats

Au total, 124 patients drépanocytaires ont été recrutés, 64 étaient des hommes et 60 des femmes, soit un sex-ratio de 0,93. Le taux de complications postopératoires était de 23,4 % (29/124) et le taux de décès de 3,2 % (4/124). L'âge moyen de la population était de  $20,5 \pm 7,1$  ans avec un minimum et un maximum de 5 et 47 ans respectivement. Le nombre moyen de crises vaso-occlusives subies par an était de  $2,1 \pm 1,1$  crises avec un minimum et un maximum de 1 et 5 crises vaso-occlusives respectivement. La durée moyenne du séjour hospitalier préopératoire était de  $2,1 \pm 1,4$  jours, avec un minimum et un maximum de 1-14 jours respectivement. Le taux d'hémoglobine moyen de  $6,7 \text{g/dl} \pm 1,1$  avec un minimum de 5,0g/dl et un maximum de 8,9g/dl. Les autres caractéristiques étudiées sont énumérées dans le tableau 9.

Tableau 9: Caractéristiques de la population d'étude

	Nombre (n)	Pourcentage (%)
<b>Nombre total de patients = 124</b>		
<b>Genotype</b>		
SS	112	90
SC	12	10
<b>Suivi habituel</b>		
Suivi par un hématologue	24	19,3
Suivi par un médecin d'une autre spécialité	44	35,5
Sous Hydroxyurée	26	21
Transfusion préopératoire	100	80,6
<b>Classification ASA</b>		
ASA2	101	81,5
ASA3	23	18,5
<b>Type d'anesthésie</b>		
Anesthésie générale	83	67
Anesthésie loco-régionale	41	33
<b>Niveau de risque associé à la chirurgie</b>		
Intermédiaire	119	96
Elevé	5	4
<b>Contexte chirurgical</b>		
Chirurgie en urgence	17	13,7
Chirurgie élective	107	86,3
<b>Type de chirurgie</b>		
Chirurgie digestive	73	59
Chirurgie orthopédique	30	24
Chirurgie obstétricale	16	13
Chirurgie ORL	5	4
<b>Technique chirurgicale</b>		
Laparotomie	43	34,7
Laparoscopie	46	37,1
Autres	35	28,2
<b>Complications postopératoires notées</b>		
Fièvre	16	13
Crises vaso-occlusives	15	12,1
Syndrome thoracique aigu	3	2,4
Déglobulisation avec anémie sévère	5	4
Suppuration pariétale	5	4
Eclampsie du post-partum	2	1,6

Si l'on considère le type de chirurgie dans l'ensemble de notre population d'étude, le taux de complications postopératoires était plus élevé après une chirurgie orthopédique 9/30 (30%). Ceux qui ont subi une chirurgie laparoscopique pour des interventions abdominales ont eu moins de complications postopératoires 5/46 (10,9%), que ceux qui ont subi une laparotomie 14/43 (32,5%). Les patients drépanocytaires ayant bénéficié d'une anesthésie locorégionale ont eu tendance non significative ( $p = 0,225$ ) à plus de complications postopératoires 12/41 (29,3%) que ceux ayant bénéficié d'une anesthésie générale 17/83 (20,5%).

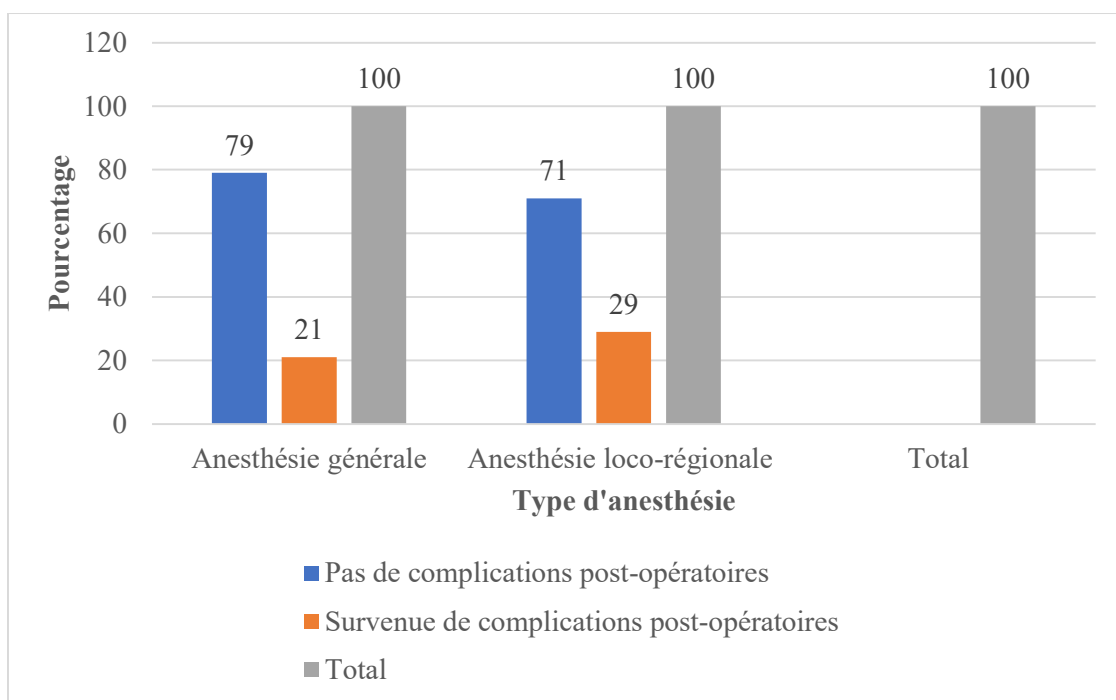


Figure 13. Incidence des complications postopératoires en fonction du type d'anesthésie

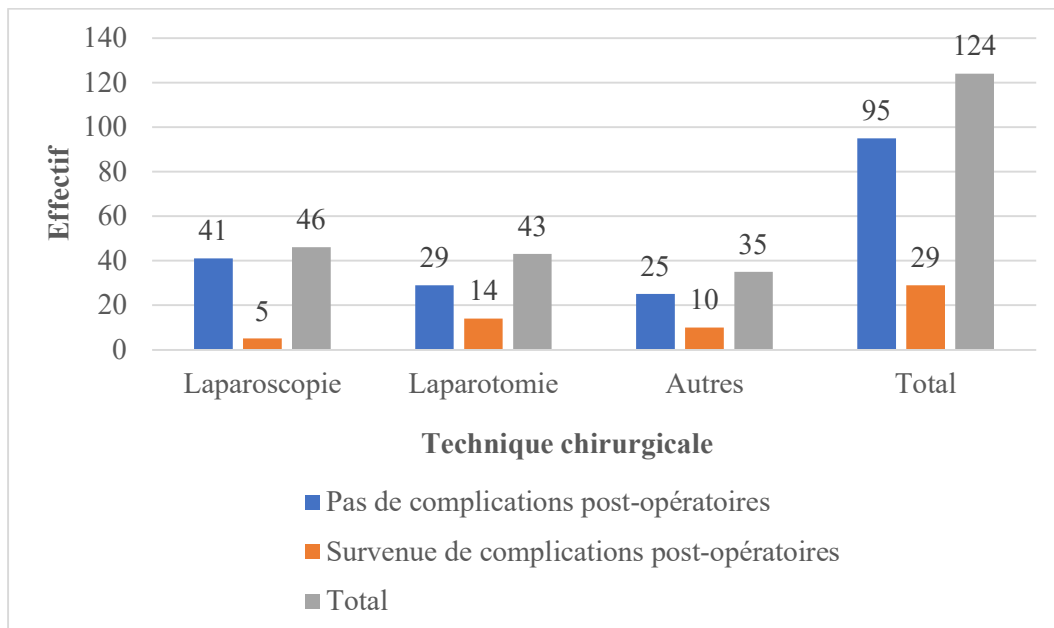


Figure 14. Incidence des complications postopératoires en fonction de la technique chirurgicale

Les sujets féminins ont eu plus de complications que les sujets masculins ( $p < 0,05$ ). Le nombre de crises vaso-occlusives subies par an a montré un impact significatif sur la survenue de complications postopératoires ( $p < 0,05$ ). La durée du séjour hospitalier préopératoire ( $p = 1$ ) et la transfusion sanguine préopératoire ( $p = 0,989$ ) n'ont pas eu d'impact sur la survenue de complications postopératoires. Le contexte urgent de la chirurgie ( $p = 0,721$ ) et la technique d'anesthésie ( $p = 0,225$ ) n'ont pas eu d'impact significatif sur la survenue de complications postopératoires. Le type de chirurgie ( $p = 0,198$ ) et la durée de la chirurgie ( $p = 0,194$ ) n'ont pas eu d'impact significatif sur la survenue de complications postopératoires. La technique chirurgicale pour les procédures abdominales a eu un impact significatif sur la survenue de complications postopératoires ( $p < 0,05$ ).

Les données de la régression logistique sont présentées dans le tableau 10.

Tableau 10 : Régression logistique

Variables	Coefficient	E.S	Wald	Ddl	Sig.	Exp(B)
<b>Sexe</b>	<b>-1,431**</b>	<b>,579</b>	<b>6,104</b>	<b>1</b>	<b>,013</b>	<b>,239</b>
Sous Hydroxyurée	-,358	,700	,262	1	,609	,699
<b>Nombre de CVO par année</b>	<b>,499**</b>	<b>,239</b>	<b>4,373</b>	<b>1</b>	<b>,037</b>	<b>1,647</b>
Classification ASA	,338	,792	,182	1	,670	1,402
Contexte d'urgence	,291	,813	,128	1	,721	1,338
Durée hospitalisation préopératoire	-22,550	40192,717	,000	1	1,000	,000
Transfusion préopératoire	-,009	,666	,000	1	,989	,991
Type de chirurgie	1,873	1,454	1,659	1	,198	6,507
<b>Technique chirurgicale</b>	<b>1,664**</b>	<b>,717</b>	<b>5,391</b>	<b>1</b>	<b>,020</b>	<b>5,280</b>
Technique d'anesthésie	-,819	,675	1,471	1	,225	,441
Durée de la chirurgie	,027	,021	1,684	1	,194	1,028
<i>Constant</i>	17,269	40192,717	,000	1	1,000	31620578,337
<i>Classification Table</i>	<i>81,5%</i>					
<i>Log likelihood</i>	<i>108,697</i>					
<i>Cox and Snell R-square</i>	<i>,190</i>					
<i>Nagelkerke R-square</i>	<i>,287</i>					
<i>Khi-Square</i>	<i>26,194</i>				<i>,051</i>	

\*\* sont significatifs à 5%

#### 4.3. Discussion

À notre connaissance, très peu, voire aucune étude récente n'a abordé la question des complications postopératoires chez les patients drépanocytaires dans une population diversifiée d'enfants et d'adultes simultanément et pour une variété d'indications chirurgicales. Cette étude a montré que les complications postopératoires et leurs incidences observées chez les porteurs du syndrome drépanocytaire majeur dans un contexte de ressources limitées n'étaient pas différentes de ce qui serait observé ailleurs. Les taux de complications pouvant varier selon les lieux de 7,3% dans une étude saoudienne portant sur 427 cholécystectomies laparoscopiques chez drépanocytaires adultes<sup>115</sup> à 67% dans une étude multicentrique menée aux USA portant sur 138 interventions orthopédiques<sup>144</sup>. Dans une étude de cohorte prospective portant sur 103 cholécystectomies laparoscopiques pour des cholécystites asymptomatiques et symptomatiques réalisées chez des drépanocytaires de 2000 à 2014 à l'hôpital Tenon en France<sup>166</sup>, il avait été enregistré un taux global de complications postopératoires de 17%. Une enquête prospective d'un an auprès de 114 drépanocytaires subissant une chirurgie élective dans 31 hôpitaux en Angleterre<sup>163</sup> trouvait comme taux globaux de complications postopératoires de 18 % chez les

génotypes HbSC et HbSβ<sup>0</sup>, puis de 26 % chez les génotypes HbSS et HbSβ<sup>+</sup>. Il convient d'être prudent dans les comparaisons avec des études faites sur des indications différentes et des populations différentes ainsi que dans des contextes socio-économiques différents.

La durée de l'hospitalisation préopératoire, la transfusion sanguine préopératoire, le contexte d'urgence, le type de chirurgie et le type d'anesthésie n'avaient pas d'impact significatif sur la survenue de ces complications. En revanche, le sexe, le nombre de crises vaso-occlusives vécues par an et la technique chirurgicale utilisée avaient un impact significatif sur la survenue des complications postopératoires.

#### - Incidence des complications postopératoires chez les patients drépanocytaires

La période postopératoire est particulièrement critique, avec l'incidence la plus élevée de complications<sup>154</sup>. Les principales complications (épisodes fébriles, hémolyse, crise vaso-occlusive, accidents thromboemboliques et syndrome thoracique aigu) sont favorisées par l'hypoxie, l'hypothermie et la douleur<sup>120</sup>. Leur incidence varie en fonction du type de procédure et de l'équipe médico-chirurgicale. Le traitement repose sur une hydratation adéquate, une oxygénothérapie, une antibiothérapie à large spectre voire une transfusion érythrocytaire. Toutes ces complications ont été observées dans notre série indépendamment du type de chirurgie pratiquée. L'incidence globale des complications postopératoires de 23,4% retrouvée ici est proche de celles de certains auteurs bien que la plupart d'entre eux n'aient traité qu'un seul type de chirurgie à la fois.

Dans la série de cholécystectomies laparoscopiques chez des adultes drépanocytaires réalisées entre 1996 et 2006 en Arabie Saoudite<sup>115</sup>, 31/427 (7,3%) des patients ont présenté des complications dont 19/31 (4,5%) de crises vaso-occlusives ; 8/31 (1,9%) de syndromes thoraciques aigus ; 4/31 (0,9%) de cas d'infection superficielle de la plaie chirurgicale et aucun décès. Dans une autre série de 42 cholécystectomies laparoscopiques réalisées au Sénégal<sup>167</sup> entre 1998 et 2002, le taux global de complications noté était de 16,7% avec 3 cas (7,1%) de crises vaso-occlusives ; 2 cas (4,7%) de syndrome thoracique aigu ; 2 (4,7%) cas d'infection postopératoire et aucun décès. Lors de 138 interventions orthopédiques réalisées chez 118 patients drépanocytaires dans une étude multicentrique<sup>144</sup>, il y avait un taux global de 67% de complications graves, et des événements drépanocytaires (syndrome thoracique aigu ou crise vaso-occlusive) sont survenus dans 17% des cas. Deux patients (1,7 %) sont décédés après

l'opération. Dans une série de cholécystectomies chez des patients drépanocytaires en Jamaïque<sup>168</sup>, le taux de mortalité était de 7,4 %.

Les résultats observés dans ces études sont comparables aux nôtres où les complications enregistrées et leurs proportions sont pratiquement les mêmes. Il faut cependant noter qu'il n'y a pas eu de décès dans les séries de cholécystectomie saoudienne et sénégalaise. Dans la série multicentrique de chirurgie orthopédique, le taux de décès est inférieur de moitié au nôtre et dans la série de cholécystectomie jamaïcaine, le taux de décès est le double du nôtre. Comme nous l'avons déjà mentionné, les études précédentes se sont concentrées sur un seul type de chirurgie chez les patients drépanocytaires, nous avons inclus différentes indications chirurgicales pour analyser l'influence de ce facteur sur l'incidence des complications postopératoires chez les patients drépanocytaires.

#### - **Eléments n'ayant pas eu d'impact significatif sur la survenue de complications postopératoires.**

L'état clinique des patients drépanocytaires en préopératoire peut nécessiter une préparation importante à l'avance et il est courant que ces patients soient admis à l'hôpital pour une chirurgie élective plusieurs jours ou semaines avant l'intervention. Cependant, dans notre étude, la durée du séjour hospitalier préopératoire n'était pas un facteur prédictif de la survenue de complications postopératoires, la durée maximale observée du séjour préopératoire étant de 2 semaines. Ceci est en accord avec le résultat rapporté par certains auteurs. Une revue d'une série de patients drépanocytaires ayant subi une cholécystectomie entre 1978 et 1991 afin d'évaluer leur prise en charge périopératoire et leur résultat clinique<sup>149</sup>, a montré que ces patients étaient préparés pendant 2 à 8 semaines en préopératoire, et qu'il n'y avait pas d'événements vasocclusifs ou de complications tardives apparents liés à la drépanocytose.

Bien qu'il n'y ait actuellement pas de consensus sur le bénéfice d'une transfusion préopératoire chez les patients atteints de syndrome drépanocytaire majeur<sup>157</sup>, leur préparation à l'anesthésie inclut fréquemment une transfusion de globules rouges afin de réduire le risque de morbidité et de mortalité lié à l'intervention<sup>156</sup>. L'intérêt de la transfusion sanguine dans la drépanocytose est de diminuer rapidement la proportion de globules rouges contenant de l'hémoglobine S, et ainsi de stopper la cascade physiopathologique néfaste. Dans une étude menée dans un centre de référence des maladies génétiques du globule rouge<sup>157</sup>, sur des patients atteints de syndrome drépanocytaire majeur et ayant subi une cholécystectomie entre janvier 2009 et mars 2012, il n'y avait pas de différence de taux de complications entre le groupe transfusé et le groupe non

transfusé. Dans la cohorte de patients pédiatriques atteints de drépanocytose subissant une chirurgie abdominale<sup>169</sup>, il n'y avait pas d'association claire entre les complications postopératoires et l'approche transfusionnelle ou le niveau d'hématocrite préopératoire. Ces résultats sont similaires à ceux de notre série. La controverse persiste quant à savoir si et quand (en préopératoire ou en postopératoire) les patients drépanocytaires doivent recevoir des transfusions et quelle technique d'anesthésie (loco-régionale ou générale) présente des avantages<sup>170</sup>.

La prise en charge anesthésique des patients drépanocytaires est bien définie<sup>78, 94</sup>. Le respect des règles de sécurité est essentiel comme dans toute anesthésie, générale ou loco-régionale. Aucun protocole médicamenteux spécifique n'est recommandé. Notre étude a montré un recours plus fréquent à l'anesthésie générale chez ces patients. Ceci pourrait être dû aux choix et habitudes des anesthésistes, mais aussi au type de chirurgie prédominant qui était la chirurgie digestive et plus laparoscopique. Cependant, 13% des interventions chirurgicales réalisées étaient des césariennes.

Les avis divergent encore sur le choix de la technique d'anesthésie pour une parturiente drépanocytaire. Camous et al., dans une étude visant à déterminer l'impact de la technique d'anesthésie sur la survenue de complications postnatales liées à la drépanocytose, ont suggéré que l'anesthésie générale pouvait être associée à des complications drépanocytaires postnatales, même lorsque la gravité de la maladie a été prise en compte<sup>86</sup>. D'autre part, Bakri et al. ont suggéré que la rachianesthésie pouvait présenter des avantages par rapport à l'anesthésie générale chez les parturientes drépanocytaires subissant une césarienne<sup>171</sup>. L'anesthésie loco-régionale présente un intérêt particulier et pourrait être recommandée pour l'anesthésie de la césarienne car le fait de fournir un bloc sympathique, entraîne une vasodilatation et une augmentation des débits microcirculatoires périphériques et prévient donc probablement les événements vaso-occlusifs. Malgré cet avantage attribué à l'anesthésie loco-régionale, nous n'avons pas observé dans notre étude de différence statistiquement significative de l'une ou l'autre technique d'anesthésie en termes de survenue de complications postopératoires quel que soit le type de chirurgie, bien que les patients ayant bénéficié d'une anesthésie loco-régionale aient eu plus de complications postopératoires que celles ayant bénéficié d'une anesthésie générale (fig13.). Le paradoxe observé avec le taux de complications plus élevé (bien que pas significatif) après anesthésie loco-régionale qu'après anesthésie générale serait probablement

du fait de la technique chirurgicale qui aurait contribué comme nous l'avons trouvé dans cette étude avec la chirurgie laparoscopique à réduire la survenue de complications postopératoires dans le groupe anesthésie générale. Tous les drépanocytaires qui ont subi la chirurgie laparoscopique l'ont subi sous anesthésie générale et aucun patient sous anesthésie locorégionale n'a subi une chirurgie laparoscopique.

Le type de chirurgie pourrait également être associé au risque de complications postopératoires. Griffin et al. ont mené une étude rétrospective sur 54 enfants ayant subi 66 interventions chirurgicales électives sans transfusion sanguine préopératoire, et sur 10 enfants ayant subi 10 interventions électives avec transfusion sanguine préopératoire, sur une période de 16 ans<sup>172</sup>. Ils ont constaté que les patients ayant subi une laparotomie, une thoracotomie ou une amygdalectomie et une adénoïdectomie avaient un risque plus élevé de développer des complications postopératoires. Contrairement à cette étude, dans notre série, bien que le type de chirurgie après lequel il y avait plus de complications postopératoires fût la chirurgie orthopédique, il n'y avait pas d'impact significatif entre le type de chirurgie et la survenue de complications postopératoires.

On pense que le risque périopératoire chez les patients drépanocytaires est fortement accru dans un contexte d'urgence. La nature urgente de la chirurgie associée à d'autres facteurs tels que l'hypoxie, l'hypothermie, la déshydratation, l'acidose et la douleur augmenterait l'incidence de la falciformation des globules rouges<sup>142</sup>. Dans la grande cohorte de patients pédiatriques (813) atteints de drépanocytose subissant une chirurgie abdominale, les interventions chirurgicales urgentes présentaient un risque de complications presque deux fois plus élevé que les interventions électives<sup>169</sup>. Ces résultats contrastent avec les nôtres où le contexte de l'urgence chirurgicale n'était pas prédictif des complications postopératoires, bien que les fréquences des chirurgies urgentes fussent presque similaires avec 13,7% chez nous et 13% chez eux.

#### - [Eléments ayant eu un impact significatif sur l'apparition de complications postopératoires.](#)

Une fois le diagnostic de drépanocytose posé, quel que soit le moment, il est important d'organiser les modalités de suivi et de prise en charge<sup>173</sup> qui sont axées sur l'hydratation, la vaccination, l'antibioprophylaxie anti-pneumococcique par pénicilline V, une supplémentation systématique en acide folique, et l'Hydroxyurée en cas de complications répétées<sup>174, 175</sup>. Ce suivi conditionnerait l'état du patient avant l'intervention et très probablement la survenue de complications postopératoires. L'étude menée entre janvier 2009 et mars 2012 sur des patients



drépanocytaires ayant subi une cholécystectomie<sup>157</sup>, a montré parmi les facteurs étudiés qu'un antécédent de syndrome thoracique aigu était associé à la survenue de complications postopératoires. Dans notre étude, le nombre de crises vaso-occlusives subies par an était un facteur prédictif significatif de la survenue de complications postopératoires. D'une part, cela peut impliquer que la réduction de la fréquence des crises vaso-occlusives chez les patients drépanocytaires devrait réduire la survenue de complications postopératoires, et d'autre part, c'est aussi une alerte de ce que ces patients devraient être surveillés plus étroitement en postopératoire.

Le sexe féminin a été identifié comme un des facteurs prédictifs de survenue des complications post-opératoires chez les drépanocytaires. Ceci pourrait s'expliquer par une différence dans la réponse immunitaire entre les hommes et les femmes. L'auto-immunité, les maladies infectieuses et le cancer affectent différemment les femmes et les hommes<sup>176</sup>. Dans les conditions inflammatoires aiguës, le sexe masculin est associé à un risque plus élevé de morbidité et de mortalité, les femmes de tout âge présentant un meilleur pronostic. Cependant, dans les processus inflammatoires chroniques, moins fréquents qu'aigus, les femmes présentent un pronostic plus sombre et une mortalité plus élevée, probablement en raison de lésions tissulaires collatérales causées par une inflammation plus élevée<sup>177</sup>. Face à un microbe (infection bactérienne ou virale), la réponse immunitaire féminine est plus forte et de meilleure qualité. Elles ont tendance à développer des réponses immunitaires adaptatives plus vigoureuses que les hommes, mais aussi plus à risque d'auto-immunité<sup>176</sup>. Elles sont davantage concernées par les allergies et les maladies auto-immunes (lupus, sclérose en plaques...), des affections liées à une suractivation du système immunitaire (inflammation chronique)<sup>178</sup>, ce qui pourrait probablement être le cas dans la drépanocytose. 80 % des maladies auto-immunes touchent des femmes, d'après L'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) en France. La régulation des réponses immunitaires par des facteurs dépendant du sexe implique probablement plusieurs mécanismes non redondants<sup>176</sup>. Des différences sexuelles concernant l'activation de certains gènes liés au chromosome X et impliqués dans l'immunité innée soutiennent le rôle des chromosomes sexuels dans la réponse inflammatoire<sup>179</sup>.

La technique chirurgicale utilisée dans notre série était associée à des complications postopératoires, en particulier pour les procédures de chirurgie abdominale. Les patients qui ont subi une chirurgie laparoscopique ont eu moins de complications postopératoires que ceux qui

ont subi une laparotomie (fig14.). La chirurgie laparoscopique, et en particulier la cholécystectomie, est considérée comme une procédure opératoire standard, notamment pour les calculs biliaires (fréquents dans la drépanocytose). Cependant, bien que de nombreuses études aient été publiées sur les avantages et les complications de la cholécystectomie laparoscopique dans la cholécystite lithiasique<sup>155, 180, 181</sup>, les preuves de la sécurité et de l'efficacité de la laparoscopie dans la gestion de la cholélithiase chez les patients pédiatriques atteints de drépanocytose restent limitées et les controverses non résolues<sup>182</sup>. De plus, la chirurgie laparoscopique n'est pas encore totalement disponible dans les pays d'Afrique subsaharienne et les programmes de formation devraient être développés de manière plus intensive, ce qui est le cas actuellement à l'université de Douala.

#### 4.4. Conclusion

La drépanocytose entraîne des complications potentiellement mortelles dans la période périopératoire et doit faire l'objet de toutes les attentions de l'anesthésiste. Bien que les pratiques en matière de suivi de routine et de gestion périopératoire des patients drépanocytaires dans les milieux à ressources limitées diffèrent de celles des milieux à ressources élevées, l'incidence des complications postopératoires et les complications rencontrées ne sont pas significativement différentes. Une attention particulière doit être portée aux femmes drépanocytaires car elles seraient plus susceptibles de présenter des complications postopératoires, ainsi que sur la fréquence des crises vaso-occlusives qui seraient également un facteur prédictif des complications postopératoires. La transfusion sanguine préopératoire ne suffirait pas à elle seule à réduire la survenue des complications postopératoires. Une meilleure prise en charge de la drépanocytose en dehors des phases aiguës, associée au choix de la laparoscopie dans la mesure du possible lors des interventions de chirurgie abdominale, permettrait de réduire la survenue des complications postopératoires.

#### 4.5. Publication

Incidence of postoperative complications and factors influencing their occurrence in patients with sickle cell in a low-income country: The case study of Cameroon.

**Dominique Djomo Tamchom.**, Charlotte Eposse Ekoube., Basile Essola., Serge Nga Nomo., Samantha Benghiat., Luc Van Obbergh.

*Journal of Clinical Medicine* 2022, 11, 780. <https://doi.org/10.3390/jcm11030780>

## **5. ETUDE III**

**Comparaison de la pharmacodynamique d'une dose d'induction anesthésique du rocuronium chez des drépanocytaires à celle des non drépanocytaires.**

Lorsqu'on compare à la population générale, les drépanocytaires sont plus susceptibles de subir une intervention chirurgicale au cours de leur vie en raison de la nature des complications chroniques de cette maladie<sup>82, 183</sup>. Ils peuvent également présenter différentes réponses pharmacologiques aux anesthésiques notamment à l'atracurium, du fait de plusieurs altérations pathologiques progressives<sup>75</sup>. Les curares sont souvent utilisés en anesthésie générale, notamment lors des chirurgies laparoscopiques qui elles nécessitent un relâchement musculaire profond. Cette étude a émis l'hypothèse qu'il existe une particularité avec les curares chez les patients drépanocytaires. Vu que le rocuronium est un curare devenant largement disponible dans les pays en voie de développement, nous avons étudié la réponse pharmacodynamique des patients drépanocytaires à la dose d'induction anesthésique du rocuronium, et l'avons comparé à celle des non drépanocytaires.

## **5.1. Matériel et méthodes**

### **5.1.1 Population et procédures de l'étude**

Après approbation de nos comités d'éthique institutionnels pour la recherche dans chacun des quatre hôpitaux, ainsi que du Comité national d'éthique de la recherche pour la santé humaine, nous avons réalisé une étude comparative, prospective et multicentrique menée dans quatre hôpitaux du Cameroun sur une période de 18 mois, de Mars 2019 à Septembre 2020. Après consentement éclairé et signé, les patients ont été divisés en deux groupes ; le groupe SC (n=22) composé de patients drépanocytaires homozygotes, et le groupe contrôle (groupe C) (n=23) qui était composés de patients non drépanocytaires ayant un statut physique de l'American Society of Anesthesiologists (ASA-PS) classé 1 ou 2. Les deux groupes devant subir des interventions chirurgicales abdominales électives par voie laparoscopique. La procédure chirurgicale laparoscopique était prévue pour une cholécystectomie, une appendicectomie ou une splénectomie. Le bloc neuromusculaire était monitoré après l'induction de l'anesthésie en utilisant un TOFscan® (IDMED - France) (fig. 15).

Les critères d'exclusion étaient les suivants : âge inférieur à 18 ans et supérieur à 55 ans, grossesse, chirurgie d'urgence ou chirurgie dans les 12 heures suivant l'admission dans le service, ventilation ou intubation difficile prévue, indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>, maladie musculaire, maladie hépatique, et dans le groupe C, maladie rénale chronique et patients ASA 3. Les variables démographiques (sexe, âge, poids et indice de masse

corporelle), les données biologiques (taux d'hémoglobine, hématoците) ont été enregistrées. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé a été calculé à l'aide de la formule de la «chronic kidney disease-epidemiology collaboration» (CKD-EPI). L'hyperfiltration rénale observée chez les drépanocytaires entraîne une surestimation des valeurs du DFG. Cette formule présente à la fois le plus faible biais et la meilleure précision pour l'estimation du DFG, et constitue donc l'équation la plus appropriée pour les drépanocytaires adultes<sup>184</sup>.

### 5.1.2 Techniques d'échantillonnage

La taille de notre échantillon a été déterminée selon une étude française. Nous avons supposé qu'une différence de 30 secondes sur le délai d'action serait cliniquement relevante, ainsi qu'un écart-type de 36 secondes comme le montre cette étude précédente<sup>75</sup>. Nous avons alors trouvé que vingt-trois patients par groupe permettraient de détecter cette différence avec significativité de ( $p < 0,05$ ) et une puissance de 0,8.

### 5.1.3 Gestion périopératoire

Les interventions se faisaient la plupart du temps au cours des campagnes de chirurgie laparoscopique organisées sur différents sites hospitaliers et les équipes chirurgicales étaient les mêmes. L'investigateur principal était présent sur place lors des différentes interventions pour la collecte des données. Dans le groupe SC, tous les patients ayant un taux d'hémoglobine inférieur à 9 g/dl ont reçu une transfusion sanguine unique en préopératoire, et une réhydratation à 75 ml/kg de poids corporel par jour a été débutée 72 h avant l'intervention, jusqu'à 2 h avant le début de l'intervention. L'induction de l'anesthésie a été réalisée avec du sufentanil 0,2 µg/kg, du propofol 2 mg/kg et du rocuronium 0,6 mg/kg. Une dose supplémentaire de 0,5 mg/kg de propofol était administrée avant l'intubation trachéale. L'intubation trachéale a été effectuée après la disparition complète des quatre réponses à la stimulation du train de quatre (TOF), car nous ne pouvions monitorer que l'adducteur du pouce dont le blocage neuromusculaire est plus rapide que celui du diaphragme<sup>185</sup>. Les conditions d'intubation trachéale ont été évaluées par un observateur indépendant qui n'avait pas accès aux paramètres du monitoring du bloc neuromusculaire. Les conditions d'intubation trachéale ont été évaluées à l'aide du score de consensus de Copenhague (CSS)<sup>186</sup>, elles ont été définies comme cliniquement acceptables lorsque le score était excellent ou bon et cliniquement inacceptables lorsque le score était médiocre. L'entretien de l'anesthésie en peropératoire a été fait au sévoflurane. La ventilation

contrôlée a été ajustée pour maintenir le CO<sub>2</sub> télé-expiratoire entre 35 et 38 mmHg et la température corporelle aussi proche que possible de 36°C à l'aide de couvertures chauffantes.

#### 5.1.4 Monitoring du bloc neuromusculaire et collecte de données de la curarisation

Nous nous sommes référés aux bonnes pratiques cliniques décrites par ailleurs<sup>187</sup>. Les stimulations TOF ont été réalisées à une fréquence de 2 Hz pendant 1,5 seconde, répétées toutes les 15 secondes, et avec une durée de stimulation de 200 µs. Le TOFscan était réglé en mode automatique et était vérifié en continu par l'investigateur principal. La contraction résultante de l'adducteur du pouce était enregistrée à l'aide d'un capteur piézoélectrique porté entre le pouce et l'index, laissant le pouce libre de ses mouvements ; les deuxième, troisième, quatrième et cinquième doigts étaient ensuite immobilisés pour éviter toute influence sur les mouvements du pouce lors de la réponse à la stimulation.

Le bloc neuromusculaire a été monitoré après l'induction de l'anesthésie à l'aide d'un TOF scan® (IDMED - France), dont le capteur piézoélectrique était enfilé au pouce et à l'index, laissant le pouce libre de ses mouvements. Les 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup>, 4<sup>ème</sup>, et 5<sup>ème</sup> doigts étaient ensuite immobilisés de manière à ne pas influencer les mouvements du pouce lors de la réponse à la stimulation. Des stimulations de TOF ont été effectuées toutes les 15 secondes à l'adducteur du pouce. La réponse évoquée était affichée sur l'écran du TOF Scan. Après avoir obtenu une réponse stable pendant au moins 2 minutes, le premier bolus de rocuronium (0,6 mg/kg) a été administré et le chronomètre mis en marche. L'intubation trachéale a été réalisée après la disparition complète des quatre réponses au train quatre (TOF) puisque nous ne pouvions monitorer que l'adducteur du pouce qui monitoré moins bien le diaphragme<sup>185</sup>. Le délai d'action a été considéré comme l'intervalle de temps entre l'administration du premier bolus de rocuronium et la disparition complète des quatre réponses évoquées au TOF. La durée d'action clinique était l'intervalle de temps enregistré entre ce premier bolus et la réapparition de la première réponse à la stimulation de TOF. Une dose de réinjection du rocuronium correspondant au quart de la dose du premier bolus (0,15 mg/kg) a été administrée après l'apparition de la deuxième réponse à la stimulation de TOF. Le temps écoulé entre le premier bolus et la première dose de réinjection a été appelé «temps de 1<sup>ère</sup> réinjection». Les temps écoulés entre cette première réinjection et les nouvelles réapparitions de la 1<sup>ère</sup> et de la 2<sup>ème</sup> réponse ont également été enregistrés et nommés respectivement «temps de 1<sup>ère</sup> réponse» et «temps de 2<sup>ème</sup> réinjection».

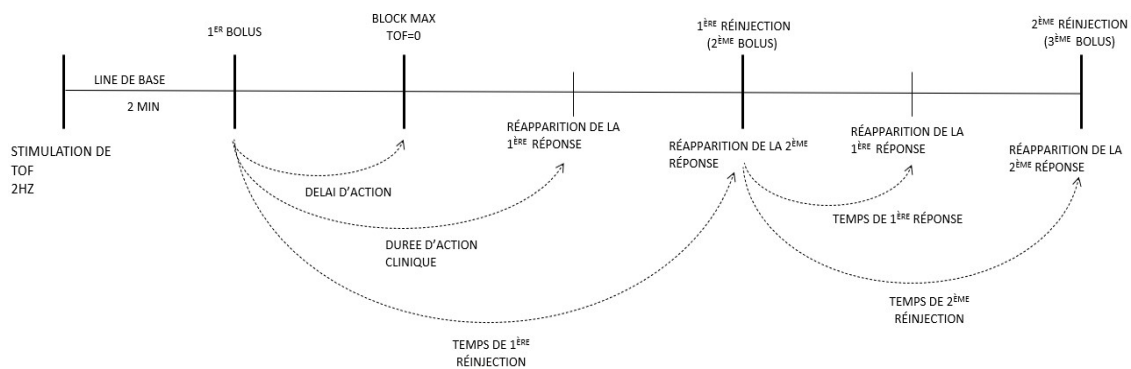


Figure 15 : illustration de la collecte des données du monitoring de la curarisation

### 5.1.5 Analyse statistique

Le principal critère d'évaluation de notre étude était le délai d'action du rocuronium après une dose d'induction chez les patients drépanocytaires et chez les patients non drépanocytaires. Les données ont été enregistrées manuellement sur une feuille préétablie (annexe 4), puis transférées sur une feuille Microsoft Excel. L'analyse a été réalisée à l'aide du logiciel IBM SPSS Version 23. Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes  $\pm$  écarts types et extrêmes. L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du test t de Student, ( $p < 0,05$ ) représentant une différence statistiquement significative.

### 3.1.Résultats

Dans le groupe drépanocytaire, pour des raisons pratiques, 2 patients ont été intubés à la 10<sup>ème</sup> minute après l'administration du premier bolus de rocuronium malgré la persistance d'une légère réponse au TOF. Leur délai d'action a donc été fixé à 10 minutes.

Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 9.

L'âge moyen des patients atteints de drépanocytose [ $23,91 \pm 6,63$  (19-47) ans] était inférieur à celui des patients témoins [ $27,61 \pm 5,2$  (20-41) ans], et n'était pas cliniquement pertinent ( $p = 0,043$ ). L'hémoglobine et l'hématocrite étaient également plus faibles dans le groupe SC, probablement en raison de la maladie sous-jacente et de l'indice de masse corporelle. Le débit de filtration glomérulaire était plus élevé dans le groupe SC [ $164,49 \pm 49,97$  (71,85-231,16) ml /min  $1,73m^2$ ] que dans le groupe C [ $117,21 \pm 20,46$  (80,49-145,4) (ml /min  $1,73m^2$ )] ( $p < 0,001$ ). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative sur la durée des chirurgies entre les deux groupes :  $71,8 \pm 21$  (43-120) dans le groupe drépanocytaire et  $67,8 \pm 17,3$  (49-110) dans le groupe témoin ( $p = 0,493$ ).

La figure 16 présente les types de chirurgie pratiquée ainsi que leurs fréquences.

Le délai d'action du rocuronium était plus long dans le groupe drépanocytaire [ $6,3 \pm 2,1$  (1,8-10) minutes] que dans le groupe témoin [ $2,5 \pm 0,6$  (1,4-3,5) minutes] ( $p < 0,001$ ). La durée d'action clinique était cependant plus courte dans le groupe drépanocytaire [ $19,2 \pm 7,1$  (13-41) minutes] que dans le groupe témoin [ $28,9 \pm 6,9$  (21-48) minutes] ( $p < 0,001$ ). Le délai avant la première réinjection de rocuronium était plus court dans le groupe SC [ $27,68 \pm 7,98$  (19-49) minutes] que dans le groupe C [ $39,91 \pm 8,71$  (30-56) minutes] ( $p < 0,001$ ). Après l'administration de la première réinjection de rocuronium, le délai de réapparition de la première réponse au TOF n'était pas différent dans les deux groupes. Cependant, le délai avant l'administration de la deuxième réinjection était plus court dans le groupe SC [ $32,64 \pm 9,38$  (17-53) minutes] que dans le groupe C [ $41,48 \pm 9,00$  (30-56) minutes] ( $p = 0,002$ ).

Les conditions d'intubation étaient cliniquement acceptables dans les deux groupes, car elles ont été jugées excellentes ou bonnes, selon les scores de Copenhague.

Les données complètes du monitoring de la curarisation sont présentées dans le tableau 12.

*Tableau 11 : Données démographiques et biologiques*

	Groupe SC	Groupe C	Valeur p
Nombre de patients	22	23	
Sexe (homme/femme)	12 (54,5 %) / 10 (45,6 %)	15 (65,2 %) / 8 (34,8 %)	
Âge (années)	$23,9 \pm 6,6$ (19-47)	$27,6 \pm 5,2$ (20-41)	0,043**
Poids (kg)	$43,6 \pm 9$ (33-62)	$69,5 \pm 9,8$ (48-84)	0,000***
Taille (m)	$1,5 \pm 0,1$ (1,1-1,7)	$1,71 \pm 0,5$ (1,6-1,8)	0,000***
I M C (kg m <sup>2</sup> )	$17,3 \pm 2,7$ (12,5-21,8)	$23,7 \pm 3,3$ (18,5-28,7)	0,000***
Hémoglobine (g/dl)	$6,9 \pm 1,1$ (5,4-8,9)	$11,9 \pm 1,1$ (10,1-14,3)	0,000***
Hématocrite (%)	$21 \pm 3,1$ (15,8-27,2)	$35,6 \pm 3,2$ (31,6-44)	0,000***
DFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	$164,5 \pm 50$ (71,8-231,2)	$117,2 \pm 20,4$ (80,5-145,4)	0,000***

*Moyenne  $\pm$  Ecart type (minimum- maximum); \*\*\* et \*\* significatifs à 1% et 5% respectivement; test t de Student*



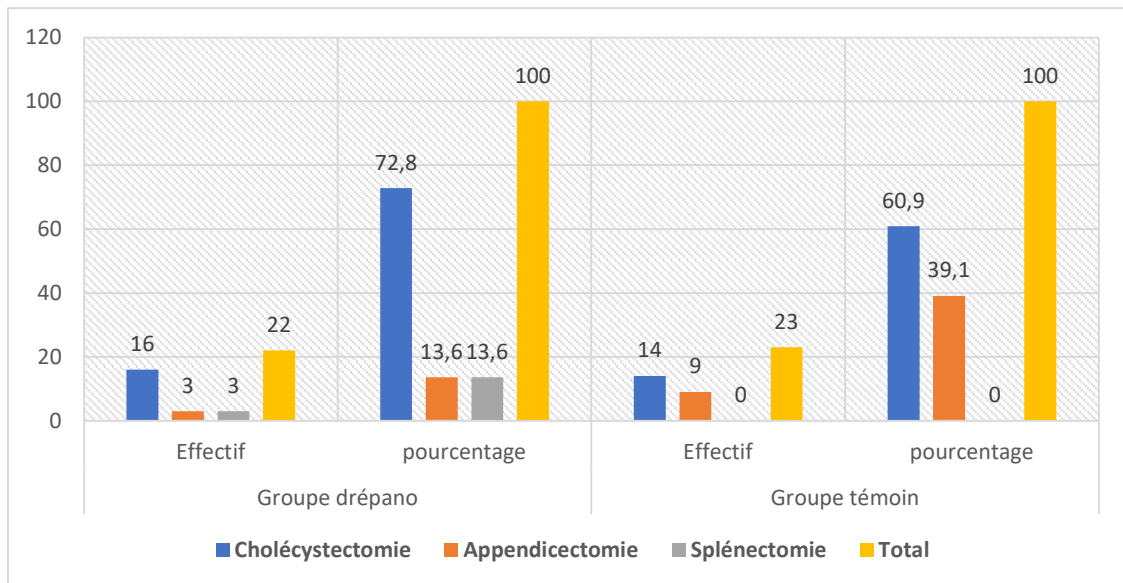


Figure 16 : Types de chirurgie pratiquée

Tableau 12 : Données pharmacodynamiques et conditions d'intubation

	Group SC	Group C	p Value
Délai d'action (min)	6,3±2,1 (1,8-10)	2,5±0,6 (1,4-3,5)	0,000***
Durée d'action clinique (min)	19,2±7,1 (13-41)	28,9±6,9 (2-48)	0,000***
Temps de 1 <sup>ère</sup> réinjection (min)	27,7±7,9 (19-49)	39,9±8,7 (30-56)	0,000***
Temps de 1 <sup>ère</sup> réponse (min)	18,8±6,2 (13-43)	23,1±8,7 (12-41)	0,064
Temps de 2 <sup>ème</sup> réinjection (min)	32,6±9,4 (17-53)	41,5±9 (30-56)	0,002**
Score de Copenhague (Bon / Excellent)	7 (31,81 %) / 15 (68,19 %)	10 (43,47 %) / 13 (56,63 %)	0,432

Moyenne ±Ecart type (minimum- maximum); \*\*\* et \*\* significatifs à 1% et 5% respectivement; test t de Student

### 3.2. Discussion

Dans cette étude prospective et observationnelle, nous avons constaté que les patients drépanocytaires présentaient un délai d'action plus long et une durée d'action plus courte en comparaison aux patients non drépanocytaires après l'administration de rocuronium.

Le temps entre la 1ère réinjection de rocuronium et la réapparition de la 2ème réponse de la stimulation de TOF est également plus court chez les patients atteints de drépanocytose. Cependant, lorsque la curarisation est monitorée, les conditions cliniques au moment de l'intubation sont identiques dans les deux groupes ; elles sont soit bonnes, soit excellentes.

Ces résultats ont une importance clinique majeure car les curares sont utilisés soit pour l'intubation, soit pour le relâchement musculaire lors des interventions chirurgicales électives ou urgentes (induction à séquence rapide) des patients drépanocytaires.

Le bromure de rocuronium est un curare stéroïdien mono quaternaire non dépolarisant à délai d'action rapide et à durée d'action courte à intermédiaire<sup>188</sup>. Il est principalement éliminé par absorption hépatique et excrétion biliaire, les reins n'étant responsables que de 10 % environ de l'excrétion<sup>189</sup>. Le délai d'action plus long du rocuronium observé dans notre étude est en accord avec les résultats publiés par une autre étude ayant utilisé l'atracurium<sup>75</sup>. Selon ces auteurs, les deux principaux facteurs qui déterminent la durée du délai d'action d'un curare sont le débit cardiaque et le flux sanguin musculaire. Bien que ces deux facteurs soient évidemment modifiés chez les patients drépanocytaires, une augmentation du débit cardiaque est généralement observée<sup>190, 191</sup> ; laquelle augmentation a été majorée dans notre étude par une réhydratation préopératoire effectuée jusqu'à 72 heures avant la chirurgie, ce qui devrait réduire le délai d'action. Elle ne pourrait donc pas être prise en compte pour expliquer les résultats.

La distribution d'un médicament dans certaines parties de l'organisme ou d'un tissu peut être modifiée dans des conditions pathologiques, notamment en cas de troubles circulatoires<sup>192</sup>. Une altération de la circulation microcirculatoire décrite dans la drépanocytose ainsi qu'une possible réduction du flux sanguin musculaire avec impact sur les débits sanguins périphériques<sup>41, 92</sup>, pourraient être une partie de l'explication à ce prolongement du délai d'action. Une étude menée par Audibert et al.<sup>193</sup> a montré que le rocuronium était plus influencé par la variation du flux sanguin que d'autres curares ayant un délai d'action plus long. Si nous comparons nos résultats avec ceux décrits lors de l'utilisation de l'atracurium<sup>194</sup>, nous constatons pour tous les deux une

augmentation de près de deux fois le délai d'action, ce qui semble donc modifier toutes les classes de curares de durée d'action intermédiaire.

Plusieurs auteurs ont également décrit que des facteurs non circulatoires devraient être pris en compte lors de l'étude du délai d'action<sup>195, 196</sup>. Dans notre étude, nous avons soigneusement apparié les deux groupes pour éviter tout biais possible autre que la présence de la drépanocytose, même une différence raciale n'a pas été notée, ce qui n'était pas le cas dans l'étude précédente<sup>75</sup>. Une différence significative de l'âge moyen (27,6 contre 23,9 ans) a été trouvée. Bien que l'âge pourrait influencer le délai d'action du rocuronium, ceci a été trouvé pour des patients beaucoup plus âgés<sup>197</sup> et ne peut pas être considéré dans notre étude.

Malgré cette conception minutieuse, plusieurs différences cliniques ou biochimiques significatives liées à la drépanocytose ont été enregistrées, et entrent en ligne de compte pour les différences pharmacodynamiques observées, en particulier la réduction de l'IMC et de l'hématocrite. La première traduit très probablement une malnutrition chronique et un état inflammatoire chronique. Un faible IMC semble être plus fréquent dans les pays à faible revenu ou chez les Afro-Américains que dans les autres populations, comme le décrivent plusieurs études ou revues<sup>198, 199</sup>. Le délai d'action prolongé observé chez les patients malnutris a déjà été décrit précédemment<sup>200</sup>. L'effet d'un taux d'hématocrite plus faible est controversé car des études réalisées avec l'atracurium<sup>191</sup> ou le rocuronium<sup>190</sup> ont montré que le délai d'action des curares est plutôt réduit par l'hémodilution.

Enfin, le prolongement du délai d'action du rocuronium pourrait être dû à une possible modification des sites d'action chez les drépanocytaires, car la polymérisation de l'hémoglobine S et les phénomènes d'ischémie-reperfusion observés chez les drépanocytaires conduiraient à la production de radicaux libres responsables d'un stress oxydatif chronique et systémique, d'une inflammation chronique qui pourrait affecter la sensibilité des récepteurs musculaires<sup>201-204</sup>. Le stress oxydatif et l'inflammation sont deux processus délétères, souvent indissociables, impliqués dans de nombreuses pathologies<sup>205</sup>. Plusieurs études ont montré le rôle important du stress oxydatif et de l'inflammation chronique dans la survenue de certaines myopathies, et leur responsabilité dans la survenue d'une perte progressive et involontaire de la masse et de la force musculaire squelettique<sup>206-208</sup>.

La durée d'action plus courte, démontrée par le temps de réapparition des réponses musculaires n'a pas été décrite lorsque l'atracurium a été utilisé chez des patients drépanocytaires. Comme déjà décrit par Donati<sup>209</sup>, les deux principaux facteurs qui déterminent la récupération de la fonction musculaire sont la distribution du curare dans le compartiment périphérique ainsi que son élimination. La durée d'action clinique et le temps de récupération de la force musculaire étaient significativement plus courts chez les patients du groupe drépanocytaire que chez les patients du groupe témoin. Cette durée d'action plus courte chez les patients drépanocytaires de notre série pourrait s'expliquer par leur débit de filtration glomérulaire<sup>210-212</sup>. L'hyperfiltration glomérulaire pourrait entraîner une élimination rapide de certains médicaments à métabolisme rénal comme les curares stéroïdiens. Par ailleurs, l'atracurium qui est éliminé par la voie d'Hofmann avait une durée d'action presque identique chez les patients drépanocytaires et non drépanocytaires<sup>75</sup>. La faible masse musculaire observée dans le groupe drépanocytaire, pourrait justifier une fraction plasmatique libre plus élevée lors de l'action du rocuronium et donc son élimination plus rapide et sa durée d'action plus courte. De plus, l'effet de l'état inflammatoire chronique qui augmenterait la métabolisation des médicaments<sup>213-216</sup> pourrait également expliquer la durée d'action plus courte du rocuronium chez les patients drépanocytaires. Il faut cependant noter qu'une partie du rocuronium est excrétée sous forme non métabolisée par les selles (26%) et les urines (34%), le reste étant éliminé après dé-acétylation<sup>189</sup>.

La durée d'action d'un médicament est grossièrement proportionnelle à son degré de liaison aux protéines sanguines<sup>192</sup>. L'analyse de la liaison protéique in vitro de quelques curares sur des dons de sang de sujets adultes ASA1, a permis d'observer une fraction plasmatique libre de 54% pour le rocuronium<sup>217</sup>. La protéinurie marquée chez les patients drépanocytaires due à une atteinte rénale<sup>210-212</sup>, pourrait également justifier une moindre liaison protéique des curares. Ceci conduirait à une augmentation de la fraction libre du rocuronium et donc à une durée d'action plus courte.

Les conditions cliniques au moment de l'intubation évaluées dans la présente étude par le score de Copenhague étaient acceptables dans les deux groupes, ce qui contraste avec l'étude précédente utilisant l'atracurium, où ces conditions n'étaient pas cliniquement acceptables dans le groupe drépanocytaire<sup>194</sup>. Cette différence de résultats pourrait s'expliquer par les différences de méthode puisque nous attendions une disparition complète des réponses à la stimulation de TOF tandis que les autres auteurs qui avaient un temps d'intubation fixe (3 min) n'atteignaient

pas forcément le niveau de curarisation complète chez les patients drépanocytaires. Une dose de 0,60 mg/kg (2 fois la DE95 sous anesthésie générale balancée) de bromure de rocuronium, administrée chez l'adulte, donne d'excellentes conditions pour une intubation trachéale débutée 60 à 70 secondes après son administration<sup>218</sup>. A cette même dose, un bloc neuromusculaire compatible avec tout type de chirurgie est obtenu en 2 minutes<sup>188</sup>. Cela concorde avec nos résultats enregistrés dans le groupe témoin.

Bien que nous ayons mentionné des étiologies probables pouvant expliquer nos observations, ces aspects mentionnés ici sont encore inconnus chez les patients atteints de drépanocytose. Une étude clinique sur la comparaison de la DE50/95 du rocuronium chez les patients atteints de drépanocytose par rapport aux patients normaux serait utile et permettrait de mieux décrire les mécanismes qui sous-tendent les différences.

### 3.3.Conclusion

Le délai d'action moyen du rocuronium de 2 minutes dans la population générale s'est avéré être significativement plus long avec une durée d'action plus courte chez les patients atteints de drépanocytose. L'utilisation du monitoring du bloc neuromusculaire pendant l'induction anesthésique a permis d'attendre davantage afin d'observer la disparition complète des réponses de la stimulation du TOF nécessaire pour obtenir des conditions cliniques d'intubation acceptables dans les deux groupes. Bien que le monitoring du bloc neuromusculaire doit être utilisé de manière systématique, nos résultats soulignent à nouveau son utilisation lors de l'administration de curare chez les patients atteints de drépanocytose, afin d'assurer une excellente condition d'intubation, de bonnes conditions chirurgicales et de promouvoir la sécurité des patients drépanocytaires après l'extubation et dans la période postopératoire.

### 3.4.Publication

Pharmacodynamic of rocuronium in sickle cell patients.

**Dominique Djomo Tamchom.**, Basile Essola., Aristide Kuitchet., Raymond Ndikontar., Serge Nga Nomo., Fleur Samantha Benghiat., Panayota Kapessidou., Michel Baurain., Luc Van Obbergh.

*Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine 41 (2022) 101011*

<https://doi.org/10.1016/j.accpm.2021.101011>

## **6. Limitations et perspectives**

## **6.1 Limitations**

### **6.1.1 Etude I**

Notre étude présentait certaines limites. Tout d'abord, la nature rétrospective de l'étude et, ensuite, le fait qu'elle n'a été réalisée que dans un seul pays ; en gardant cela à l'esprit, une étude plus étendue incluant des soignants multinationaux sera utile pour confirmer nos résultats.

### **6.1.2 Etude II**

Notre étude avait des limites. La population étudiée avait des indications chirurgicales variées, dans des proportions différentes, avec des niveaux de risque et de sévérités différents et la plupart du temps, elle était à faible ressources financières. Tout ceci pouvant constituer des biais pour l'expression de certaines variables.

### **6.1.3 Etude III**

Notre étude avait des limites. Bien que les patients drépanocytaires puissent avoir un débit cardiaque élevé lorsqu'ils sont éveillés, en partie à cause de l'anémie, on peut se demander si c'est toujours le cas après l'induction de l'anesthésie au propofol. Nous avons pensé que les taux de protéines plasmatiques de tous les patients auraient pu donner plus d'informations sur le niveau de fixation du bloc neuromusculaire chez les patients drépanocytaires. Les protéines plasmatiques de phase aiguë, qui sont des globulines, sont augmentées dans les états inflammatoires et peuvent accroître la liaison des curares. Ceci est très probablement un facteur de récupération rapide du bloc neuromusculaire chez les patients drépanocytaires. Nous n'avons pas envisagé de tracer une courbe du débit de filtration glomérulaire en fonction de l'un des paramètres de récupération. En dehors des facteurs mentionnés par d'autres auteurs<sup>194</sup> pour expliquer ces différences pharmacodynamiques observées avec les curares chez les patients drépanocytaires, il aurait également été important de réaliser une étude pharmacocinétique qui nous aurait peut-être permis de mieux comprendre ces différences.

## **6.2 Perspectives**

Vu les disparités dans la prise en charge et le déséquilibre en terme de disponibilité de ressources sanitaires observés au Cameroun, on pourrait créer dans les zones du pays où ce serait possible, des comités multidisciplinaires constitués d'hématologues, d'anesthésistes, de chirurgiens et autres médecins prenant en charge des drépanocytaires dans la région. Ceux-ci pourront partir des recommandations standards et des propositions faites ici pour élaborer des

guidelines applicables selon les ressources disponibles et veiller avec l'appui des autorités sanitaires à la disponibilité des moyens et à l'application. Une des mesures initiales serait d'identifier les structures sanitaires où le plateau technique permettrait d'appliquer aisément ces protocoles et de recommander fortement d'y référer les drépanocytaires nécessitant une intervention chirurgicale.

## **6.2.1 Elaboration d'un protocole de préparation des patients drépanocytaires à la chirurgie aisément applicable en ce contexte.**

### **6.2.1.1 Objectifs de la préparation**

- Obtenir un taux d'hémoglobine  $\geq 7$ g/ dl
- Si possibilité d'avoir la concentration d'HbS en phase préopératoire, la baisser jusqu'à un seuil critique (<30-40%) dans les situations à risque élevé. Si impossibilité de réaliser un échange transfusionnel, opter pour une transfusion sanguine avec pour objectif, un taux d'hémoglobine  $\leq 10$  g/ dl.
- Eviter l'hyperviscosité dont le seuil délétère est entre 30 et 35% d'hématocrite.

### **6.2.1.2 Evaluer au préalable le risque lié à la chirurgie (Annexe 3)**

- Risque mineur : adénoïdectomie, circoncision, biopsie ganglionnaire ou osseuse, avulsions et soins dentaire.
- Risque intermédiaire : Amygdalectomie, chirurgie orthopédique ou viscérale, sans critères de gravité et la chirurgie ophtalmologique sous anesthésie générale.
- Risque élevé : la chirurgie d'urgence, la chirurgie de hanche, la chirurgie cardiothoracique, une intervention sous garrot, une intervention chirurgicale de longue durée.

### **6.2.1.3 Modalités**

D'une manière générale, préférer la technique d'anesthésie aisément applicable selon le plateau technique disponible et suggérer aux chirurgiens d'opter autant que possible pour la chirurgie mini-invasive telle que la laparoscopie.

#### **6.2.1.3.1 En chirurgie programmée**

- L'hydratation orale 48 heures avant l'intervention à commencer à domicile si l'intervention est programmée et parentérale dès que le patient reste à jeûn (2L/24h).
- Placer si possible ces patients en début de programme



- Réaliser une kinésithérapie respiratoire avant toute intervention abdominale (5 séances), et si possibles une spirométrie incitative (Respiflow®) 1 semaine avant toute intervention.
- Prescrire des bronchodilatateurs ( $\beta_2$  mimétiques) en cas de composante spastique ou toute forme d'insuffisance respiratoire chronique.
- Eviter tous les facteurs déclenchants des crises : hypothermie, déshydratation, acidose. Gérer efficacement la douleur. Si possible prise orale d'eau bicarbonatée pour prévenir l'acidose.
- Diminuer le facteur stress : rassurer le malade et sa famille.
- Evaluer les fonctions cardiovasculaire, pulmonaire, rénale et hépatique.

#### **6.2.1.3.2 En contexte d'urgence**

L'objectif est de limiter les complications engendrées par les crises drépanocytaires :

- L'hydratation en intra veineuse est toujours de règle.
- La transfusion sanguine ou si possible l'échange transfusionnel est impératif devant toute forme de crise avant l'intervention chirurgicale pour baisser le taux d'HbS.
- Eviter les facteurs aggravants : déshydratation, hypoxie, acidose, hypothermie, douleur...etc.

#### **6.2.2 Réalisation d'autres études**

La présente étude suggère des pistes de recherche pour l'avenir :

- Dans un premier temps, une étude clinique qui consisterait à comparer la DE50/95 du rocuronium chez les patients atteints de drépanocytose et chez les patients non atteints de drépanocytose. Si comme on pourrait le soupçonner, la DE50/95 est élevée chez les patients atteints de drépanocytose, une étude de suivi des besoins en perfusion à l'état stable dans ces deux groupes serait indiquée. Cela pourrait permettre de mieux décrire les mécanismes à l'origine de ces différences.
- Ensuite une étude pharmacocinétique avec analyse des taux de protéines plasmatiques qui pourrait donner plus d'informations sur le niveau de liaison protéique. Ce qui permettrait peut-être de mieux comprendre les différences observées avec les curares chez les patients atteints de drépanocytose. Les protéines plasmatiques de phase aiguë

qui sont des globulines, sont augmentées dans les états inflammatoires et pourraient accroître la liaison protéique des curares.

- Des études permettant de rechercher de potentielles différences avec d'autres classes de médicaments d'anesthésie. Par exemple avec un hypnotique comme le propofol en AIVOC, associant un monitoring de BIS. Ceci avec pour objectif, de déterminer les concentrations plasmatiques nécessaires pour engendrer un niveau de profondeur du sommeil anesthésique pouvant permettre de débiter une chirurgie dans un groupe de patients atteints de drépanocytose et de les comparer à celles obtenues dans un groupe de patients non atteints de drépanocytose.

## **7. Conclusion Générale**

Cette thèse nous a permis de poser les jalons de l'analyse d'aspects non négligeables de la prise en charge au quotidien des patients drépanocytaires dans le périopératoire par les anesthésistes au Cameroun, qui comme dans tout contexte à ressources limitées, a présenté des particularités dont l'impact sur la morbidité et la mortalité est non négligeable.

Le patient drépanocytaire peut également présenter différentes réponses pharmacologiques aux anesthésiques dues à plusieurs altérations pathologiques comme nous l'avons observé avec la pharmacodynamique d'un curare qui est modifiée chez ces patients, or cette classe de médicament est essentielle en anesthésie pour de nombreuses chirurgies.

L'anesthésie du patient drépanocytaire au Cameroun fait face à des challenges tels que le nombre réduit de médecins anesthésistes, la non harmonisation des pratiques et la faible implication des hématologues et autres spécialistes de cette maladie dans la préparation de ces patients à la chirurgie. Bien que les pratiques en matière de suivi de routine et de gestion périopératoire des drépanocytaires y diffèrent de celles des milieux à ressources élevées, l'incidence des complications postopératoires et les complications rencontrées ne sont pas significativement différentes. Une susceptibilité aux complications postopératoires y est particulièrement notée chez les femmes drépanocytaires ainsi que chez ceux présentant plus fréquemment des crises vaso-occlusives. L'utilisation du monitoring de la curarisation dès l'induction anesthésique a permis de constater un délai d'action plus long du rocuronium chez ces patients comparé à celui observé dans la population générale. L'accroissement de la formation et de l'enseignement sur la prise en charge des patients drépanocytaires au sens large est nécessaire, tout comme l'éducation et les lignes directrices facilement applicables dans ce contexte spécifique associant entre autre une meilleure prise en charge de la drépanocytose en dehors des phases aiguës, le choix de la laparoscopie dans la mesure du possible lors des chirurgies abdominales et l'utilisation systématique du monitoring du bloc neuromusculaire lors de l'usage des curares permettraient d'améliorer la morbidité et la mortalité postopératoire chez les patients drépanocytaires.

C'est dans cet ordre d'idée qu'un protocole de préparation des patients drépanocytaires à la chirurgie aisément applicable dans ce contexte est proposé.

## **8. Références**

1. Pauling L, Itano HA, Singer SJ, Wells IC. Sickle Cell Anemia, a Molecular Disease. *Science* 1949; **110**: 543–8
2. Schechter AN. Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. *Blood* 2008; **112**: 3927–38
3. Wajcman H. Hémoglobines : structure et fonction. *EMC - Hématologie* 2005; **2**: 145–57
4. Terrenato L, Bertilaccio C, Spinelli P, Colombo B. The Switch from Haemoglobin F to A: the Time Course of Qualitative and Quantitative Variations of Haemoglobins after Birth. *Br J Haematol* 1981; **47**: 31–41
5. Hofmann O, Mould R, Brittain T. Allosteric modulation of oxygen binding to the three human embryonic haemoglobins. *Biochemical Journal* 1995; **306**: 367–70
6. Alter BP, Rosenberg PS, Day T, et al. Genetic regulation of fetal haemoglobin in inherited bone marrow failure syndromes. *Br J Haematol* 2013; **162**: 542–6
7. Thein SL, Menzel S, Lathrop M, Garner C. Control of fetal hemoglobin: new insights emerging from genomics and clinical implications. *Human Molecular Genetics* 2009; **18**: R216–23
8. Gow AJ, Stamler JS. Reactions between nitric oxide and haemoglobin under physiological conditions. *Nature* 1998; **391**: 169–73
9. Pawloski JR, Stamler JS. Nitric oxide in RBCs. *Transfusion* 2002; **42**: 1603–9
10. Bohr Chr, Hasselbalch K, Krogh A. Ueber einen in biologischer Beziehung wichtigen Einfluss, den die Kohlensäurespannung des Blutes auf dessen Sauerstoffbindung übt. *Skandinavisches Archiv Für Physiologie* 1904; **16**: 402–12
11. Old JM. Hemoglobinopathies: Community Clues to Mutation Detection. Molecular Diagnosis of Genetic Diseases. New Jersey: Humana Press 1996; **346**: 169–84
12. Forget BG. Molecular Basis of Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin. *Annals NY Acad Sci* 1998; **850**: 38–44
13. Gulbis B, Cotton F, Vertongen F. Hémoglobines anormales rares. *EMC - Hématologie* 2004; **1**: 106–14
14. Hardison RC, Chui DHK, Giardine B, et al. HbVar: A relational database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations at the globin gene server. *Hum Mutat* 2002; **19**: 225–33
15. Steinberg MH. The Sickle Hemoglobinopathies—Genetic Analyses of Common Phenocopies and New Molecular Approaches to Treatment. *The American Journal of the Medical Sciences* 1984; **288**: 169–74
16. Driscoll MC. Sickle Cell Disease. *Pediatrics in Review* 2007; **28**: 259–68
17. Scott RB, Gilbert RP. Genetic Diversity in Hemoglobins: Disease and Nondisease. *JAMA* 1978 ; **239**: 2681-84

18. Diagne, I., Diop, S., Kafando, E., Somda, P.K., N'diaye, A., Adehossi, E., Rakoto Alson, O., Randriamandrato, T., Diallo, D. A., Dembele, A., Toure, B. A., Deme-Ly, I., Seck, M., Djigo, D., 2018. Guide de Prise en Charge : La drépanocytose en Afrique. 2018; **1**: 10-20. Available from: <http://ceasamef.sn/wp-content/uploads/2019/09/Guide-La-Drepanocytose-en-Afrique-senegal->
19. Ebakisse-Badassou E. Sickle Cell Disease International Organization (SCDIO). *Med Trop* 2010; **70**: 464-6
20. OMS. Rapport sur la Drépanocytose. 2006 ; Cinquante-Neuvième Assemblée Mondiale de la Santé 2006; **A59/9** Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/21941/A59\\_9-fr](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/21941/A59_9-fr).
21. Gulbis B, Ferster A, Kentos A, et al. La drépanocytose : affection exotique ou problème de santé publique en Belgique? *Revue Médicale de Bruxelles* 2005; **26**: S309-13
22. Lê PQ, Ferster A, Cotton F, Vertongen F, Vermylen C, Vanderfaeillie A, Dedeken L, Heijmans C, Ketelslegers O, Dresse MF, Gulbis B. Sickle cell disease from Africa to Belgium, from neonatal screening to clinical management. *Med Trop* 2010; **70**: 467–70
23. Mattioni S, Stojanovic KS, Girot R, Lionnet F. La drépanocytose en France. *Revue Francophone des Laboratoires* 2016; **2016**: 61–6
24. Meunier B, Segulier J, Faucher B, et al. Population drépanocytaire adulte suivie dans un centre de référence de la drépanocytose adulte français : étude transversale descriptive (2017–2018). *La Revue de Médecine Interne* 2020; **41**: A51–2
25. García-Morín M, Bardón-Cancho EJ, Beléndez C, et al. Fifteen years of newborn sickle cell disease screening in Madrid, Spain: an emerging disease in a European country. *Ann Hematol* 2020; **99**: 1465–74
26. Aloni MN, Kumumangi JM, Malemba-Ilunga JJ, et al. Évaluation du niveau d'information sur la drépanocytose des étudiants en médecine à Bruxelles, Belgique. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 2014; **62**: 27–32
27. Gulbis B, Ferster A, Cotton F, Lebouchard M-P, Cochaux P, Vertongen F. Neonatal haemoglobinopathy screening: review of a 10-year programme in Brussels. *J Med Screen* 2006; **13**: 76–8
28. Wolff F, Cotton F, Gulbis B. Screening for haemoglobinopathies on cord blood: laboratory and clinical experience. *J Med Screen* 2012; **19**: 116–22
29. Gulbis B, Lê P-Q, Ketelslegers O, et al. Neonatal Screening for Sickle Cell Disease in Belgium for More than 20 Years: An Experience for Comprehensive Care Improvement. *IJNS* 2018; **4**: 37
30. Streetly A, Clarke M, Downing M, et al. Implementation of the newborn screening programme for sickle cell disease in England: results for 2003-2005. *J Med Screen* 2008; **15**: 9–13
31. Wang Y, Kennedy J, Caggana M, et al. Sickle cell disease incidence among newborns in New York State by maternal race/ethnicity and nativity. *Genet Med* 2013; **15**: 222–8

32. Serjeant GR, Serjeant BE, Forbes M, Hayes RJ, Higgs DR, Lehmann H. Haemoglobin gene frequencies in the Jamaican population: a study in 100,000 newborns. *Br J Haematol* 1986; **64**: 253–62
33. Serjeant GR. The Natural History of Sickle Cell Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2013; **3**: a011783–a011783
34. Piel FB, Patil AP, Howes RE, et al. Global distribution of the sickle cell gene and geographical confirmation of the malaria hypothesis. *Nat Commun* 2010; **1**: 104
35. Diallo DA. La drépanocytose en Afrique : problématique, stratégies pour une amélioration de la survie et de la qualité de vie du drépanocytaire. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 2008; **192**: 1361–73
36. Drépavie., Association de lutte contre la drépanocytose. Intégrer le problème de santé publique de la drépanocytose lors de l'EPU du Cameroun. 2013; **1**: (1-6). Available from: [https://lib.ohchr.org/hrbodies/upr/documents/session16/cm/drepavie\\_upr\\_cmr\\_s16\\_2013\\_drepavie\\_f](https://lib.ohchr.org/hrbodies/upr/documents/session16/cm/drepavie_upr_cmr_s16_2013_drepavie_f).
37. Awa HM, Dongmo F, Um SN, et al. Aspects Épidémiologiques, Cliniques et Thérapeutiques des Crises Vaso-Occlusives chez les Enfants Drépanocytaires en Milieu Hospitalier à Yaoundé. *Health Sciences and Diseases* 2017; **18** Available from: <http://www.hsd-fmsb.org/index.php/hsd/article/view/943>
38. Girot R. La drépanocytose. John Libbey Eurotext; 2003.
39. Gutsaeva DR, Parkerson JB, Yerigenahally SD, et al. Inhibition of cell adhesion by anti-P-selectin aptamer: a new potential therapeutic agent for sickle cell disease. *Blood* 2011; **117**: 727–35
40. Redding-Lallinger R, Knoll C. Sickle Cell Disease—Pathophysiology and Treatment. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care* 2006; **36**: 346–76
41. Steinberg MH. 6 Pathophysiology of sickle cell disease. *Baillière's Clinical Haematology* 1998; **11**: 163–84
42. Chien S, Usami S, Bertles JF. Abnormal rheology of oxygenated blood in sickle cell anemia. *J Clin Invest* 1970; **49**: 623–34
43. Hebbel RP, Boogaerts MAB, Eaton JW, Steinberg MH. Erythrocyte Adherence to Endothelium in Sickle-Cell Anemia: A Possible Determinant of Disease Severity. *N Engl J Med* 1980; **302**: 992–5
44. Higgins JM, Eddington DT, Bhatia SN, Mahadevan L. Sickle cell vasoocclusion and rescue in a microfluidic device. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2007; **104**: 20496–500
45. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Olson RE. Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism in Hospitalized Patients with Sickle Cell Disease. *The American Journal of Medicine* 2006; **119**: 897.e7-897.e11



46. Dang NC, Johnson C, Eslami-Farsani M, Haywood LJ. Bone marrow embolism in sickle cell disease: A review. *Am J Hematol* 2005; **79**: 61–7
47. Medina FJ, Marquez JC, Castillo M. Cerebral Fat Embolism Detection with Susceptibility-Weighted Images in Sickle Cell Disease. *Neuroradiol J* 2012; **25**: 411–4
48. Tsitsikas DA, Gallinella G, Patel S, Seligman H, Greaves P, Amos RJ. Bone marrow necrosis and fat embolism syndrome in sickle cell disease: Increased susceptibility of patients with non-SS genotypes and a possible association with human parvovirus B19 infection. *Blood Reviews* 2014; **28**: 23–30
49. Johnson K, Stastny JF, Rucknagel DL. Fat embolism syndrome associated with asthma and sickle cell- $\beta$ -thalassemia. *Am J Hematol* 1994; **46**: 354–7
50. Gladwin MT, Schechter AN, Shelhamer JH, Ognibene FP. The Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease: Possible Role of Nitric Oxide in Its Pathophysiology and Treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **159**: 1368–76
51. Haselden WD, Drew PJ, Church EW. Lessons for the pathogenesis of vasospasm from a patient with sickle cell disease, moyamoya disease, subarachnoid hemorrhage, and 1 month of persistent vasospasm: illustrative case. *Journal of Neurosurgery: Case Lessons* 2022; **4**: CASE2290
52. Healy PJ, Helliwell PS. Dactylitis: Pathogenesis and clinical considerations. *Curr Rheumatol Rep* 2006; **8**: 338–41
53. Rogers ZR. Priapism in Sickle Cell Disease. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2005; **19**: 917–28
54. Levey HR, Kutlu O, Bivalacqua TJ. Medical management of ischemic stuttering priapism: a contemporary review of the literature. *Asian J Androl* 2012; **14**: 156–63
55. Olujohungbe AB, Adeyoju A, Yardumian A, et al. A Prospective Diary Study of Stuttering Priapism in Adolescents and Young Men With Sickle Cell Anemia: Report of an International Randomized Control Trial--The Priapism in Sickle Cell Study. *Journal of Andrology* 2011; **32**: 375–82
56. Adewoye AH, Nolan V, McMahon L, Ma Q, Steinberg MH. Effectiveness of a dedicated day hospital for management of acute sickle cell pain. *Haematologica* 2007; **92**: 854–854
57. TSIRONI, Maria, AESSOPOS, Athanasios. The heart in sickle cell disease. *Acta Cardiologica* 2005; **60**: 589–98
58. Klings ES, Wyszynski DF, Nolan VG, Steinberg MH. Abnormal Pulmonary Function in Adults with Sickle Cell Anemia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; **173**: 1264–9
59. Barnett CF, Hsue PY, Machado RF. Pulmonary Hypertension: An Increasingly Recognized Complication of Hereditary Hemolytic Anemias and HIV Infection. *JAMA* 2008 ; **299**: 324-31

60. Klings ES, Anton Bland D, Rosenman D, 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**: 547–53
61. Charbonney, E; Terrettaz, M; Vuilleumier, N; Lambert, J F. Drépanocytose : syndromes thoracique aigu et de détresse respiratoire. De la pathophysiologie au traitement - Revue Médicale Suisse. 2006; **2**: 318-51
62. Johnson CS. The Acute Chest Syndrome. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2005; **19**: 857–79
63. Lemonne N, Lamarre Y, Romana M, et al. Impaired blood rheology plays a role in the chronic disorders associated with sickle cell-hemoglobin C disease. *Haematologica* 2014; **99**: 74–5
64. Halabi-Tawil M, Lionnet F, Girot R, Bachmeyer C, Lévy PP, Aractingi S. Sickle cell leg ulcers: a frequently disabling complication and a marker of severity: Sickle cell leg ulcers: a disabling complication. *British Journal of Dermatology* 2007; **158**: 339–44
65. Regaya F, Oussaief L, Bejaoui M, Karoui M, Zili M, Khelifa R. Parvovirus B19 infection in Tunisian patients with sickle-cell anemia and acute erythroblastopenia. *BMC Infect Dis* 2007; **7**: 123
66. Haute Autorité de Santé (HAS). Syndrome drépanocytaire majeure de l'adulte HAS / Service des Maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades / Janvier 2010
67. Bakanay SM, Dainer E, Clair B, et al. Mortality in sickle cell patients on hydroxyurea therapy. *Blood* 2005; **105**: 545–7
68. Standards-for-the-Clinical-Care-of-Adults-with-Sickle-Cell-in-the-UK-2018.
69. Vichinsky E. Consensus document for transfusion-related iron overload. *Seminars in Hematology* 2001; **38**: 2–4
70. Bernaudin F. Greffe dans la drépanocytose : résultats, perspectives. *Archives de Pédiatrie* 2008; **15**: 633–5
71. Shenoy S. Has stem cell transplantation come of age in the treatment of sickle cell disease? *Bone Marrow Transplant* 2007; **40**: 813–21
72. Filhon B, Dumesnil C, Holtermann C, Bastit D, Schneider P, Vannier J-P. Intérêt et difficultés de l'érythrophérèse chez les patients drépanocytaires : à propos d'une expérience pédiatrique. *Archives de Pédiatrie* 2012; **19**: 572–8
73. Nimubona S, Dugor C. Érythrophérèse. *Transfusion Clinique et Biologique* 2018; **25**: 300
74. Ribeil J-A, Blanche S, Cavazzana M. Thérapie génique dans la drépanocytose. *Med Sci (Paris)* 2017; **33**: 463–5
75. Dulvadestin P, Gilton A, Hernigou P, Marty J. The Onset Time of Atracurium Is Prolonged in Patients with Sickle Cell Disease: *Anesthesia & Analgesia* 2008; **107**: 113–6

76. Adjepong KO, Otegbeye F, Adjepong YA. Perioperative Management Of Sickle Cell Disease: A Narrative Review. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2018; **10**: 2018032
77. Ballas SK, Loeff S, Benjamin LJ, et al. Definitions of the phenotypic manifestations of sickle cell disease. *Am J Hematol* 2009; NA-NA
78. Firth PG, Head CA, Warltier DC. Sickle Cell Disease and Anesthesia. *Anesthesiology* 2004; **101**: 766–85
79. Bilimoria KY, Liu Y, Paruch JL, et al. Development and Evaluation of the Universal ACS NSQIP Surgical Risk Calculator: A Decision Aid and Informed Consent Tool for Patients and Surgeons. *Journal of the American College of Surgeons* 2013; **217**: 833-842.e3
80. Ford MK. Systematic Review: Prediction of Perioperative Cardiac Complications and Mortality by the Revised Cardiac Risk Index. *Ann Intern Med* 2010; **152**: 26
81. Gupta PK, Gupta H, Sundaram A, et al. Development and Validation of a Risk Calculator for Prediction of Cardiac Risk After Surgery. *Circulation* 2011; **124**: 381–7
82. Paschal RD. Perioperative Management in Sickle Cell Disease. *Southern Medical Journal* 2016; **109**: 557–9
83. Rasmussen GE. The Preoperative Evaluation of the Pediatric Patient. *Pediatr Ann* 1997; **26**: 455–60
84. Prasad R, Hasan S, Castro O, Perlin E, Kim K. Long-Term Outcomes in Patients with Sickle Cell Disease and Frequent Vaso-Occlusive Crises. *The American Journal of the Medical Sciences* 2003; **325**: 107–9
85. Ahmed S, Siddiqui AK, Sadiq A, Shahid RK, Patel DV, Russo LA. Echocardiographic abnormalities in sickle cell disease. *Am J Hematol* 2004; **76**: 195–8
86. Camous J, N'da A, Etienne-Julan M, Stéphan F. Anesthetic management of pregnant women with sickle cell disease — effect on postnatal sickling complications. *Can J Anesth/J Can Anesth* 2008; **55**: 276–83
87. Oyedeji CI, Welsby IJ. Optimizing management of sickle cell disease in patients undergoing surgery. *Hematology* 2021; **2021**: 405–10
88. Afenyi-Annan A, Willis MS, Konrad TR, Lottenberg R. Blood bank management of sickle cell patients at comprehensive sickle cell centers. *Transfusion* 2007; **47**: 2089–97
89. Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, et al. A Comparison of Conservative and Aggressive Transfusion Regimens in the Perioperative Management of Sickle Cell Disease. *New England Journal of Medicine* 1995; **333**: 206–14
90. Fung EB, Harmatz P, Milet M, 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**: 255–65

91. Estcourt LJ, Fortin PM, Trivella M, Hopewell S. Preoperative blood transfusions for sickle cell disease. Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003149.pub3>
92. Habibi A, Arlet J-B, Stankovic K, et al. Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte : actualisation 2015. *La Revue de Médecine Interne* 2015; **36**: 5S3–84
93. Frietsch T, Ewen I, Waschke KF. Anaesthetic care for sickle cell disease: *European Journal of Anaesthesiology* 2001; **18**: 137–50
94. Goodwin SR, Haberkern C, Crawford M, Lerman J, Mancuso T, Yaster M. Sickle cell and anesthesia: do not abandon well-established practices without evidence. *Anesthesiology* 2005; **103**: 205; author reply 205-207
95. Lambert P, Cyna AM, Knight N, Middleton P. Clonidine premedication for postoperative analgesia in children. Cochrane Anaesthesia, Critical and Emergency Care Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009633.pub2>
96. Dahmani S, Brasher C, Stany I, et al. Premedication with clonidine is superior to benzodiazepines. A meta analysis of published studies. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2010; **54**: 397–402
97. Hafiani E-M, Dupeyrat S, Quesnel C. Prise en charge périopératoire du patient adulte drépanocytaire. *Anesthésie & Réanimation* 2023; **9**: 163–72
98. Kleen M, Zwissler B. Intra-operative use of inhaled vasodilators: are there indications?: *Current Opinion in Anaesthesiology* 2002; **15**: 79–83
99. Anie KA, Steptoe A. Pain, mood and opioid medication use in sickle cell disease. *Hematol J* 2003; **4**: 71–3
100. Yaster M, Kost-Byerly S, Maxwell LG. The management of pain in sickle cell disease. *Pediatr Clin North Am* 2000; **47**: 699–710
101. Yaster M, Tobin JR, Billett C, Casella JF, Dover G. Epidural analgesia in the management of severe vaso-occlusive sickle cell crisis. *Pediatrics* 1994; **93**: 310–5
102. Karsenty C, Tubman VN, Liu CJ, Fasipe T, Wyatt KEK. Regional anesthesia for sickle cell disease vaso-occlusive crisis: A single-center case series. *Pediatric Blood & Cancer* 2022; **69** Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.29695>
103. Regional anesthesia and analgesia in sickle cell pain episodes: A scoping review. *Interventional Pain Medicine* Elsevier; 2022; **1**: 100108
104. Rizvi MB, Kessler DO, Rabiner JE. Role of regional anesthesia in patients with acute sickle cell pain: A scoping review. *Pediatric Blood & Cancer* 2023; **70** Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.30063>

105. Serjeant GR, Loy LL, Crowther M, Hambleton IR, Thame M. Outcome of Pregnancy in Homozygous Sickle Cell Disease: *Obstetrics & Gynecology* 2004; **103**: 1278–85
106. Villers MS, Jamison MG, De Castro LM, James AH. Morbidity associated with sickle cell disease in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2008; **199**: 125.e1-125.e5
107. Tita ATN, Biggio JR, Chapman V, Neely C, Rouse DJ. Perinatal and Maternal Outcomes in Women With Sickle or Hemoglobin C Trait. *Obstetrics & Gynecology* 2007; **110**: 1113–9
108. Danzer BI, Birnbach DJ, Thys DM. Anesthesia for the parturient with sickle cell disease. *Journal of Clinical Anesthesia* 1996; **8**: 598–602
109. Ke R, Jh S. Sickle cell disease in pregnancy. Obstetric and anesthetic management perspectives. *Saudi Med J* 2004; **25**: 265–76
110. Morrison JC. Transfusion Therapy in Pregnant Patients with Sickle-Cell Disease: A National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Ann Intern Med* 1979; **91**: 122
111. Bhatt K, Cherian S, Agarwal R, Jose S, Cherian KM. Perioperative management of sickle cell disease in paediatric cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care* 2007; **35**: 792–5
112. Maddali MM, Rajakumar MC, Vishnu PP, Valliattu J. Management of sickle cell disease during CABG surgery--a case report. *Middle East J Anaesthesiol* 2006; **18**: 1139–45
113. Haberkern CM, Neumayr LD, Orringer EP, 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**: 1533–42
114. Fuchs-Buder T, Schmartz D. Comment maîtriser l'emploi des curares ? *Le Praticien en Anesthésie Réanimation* 2017; **21**: 212–5
115. Al-Mulhim AS, Al-Mulhim AA. Laparoscopic cholecystectomy in 427 adults with sickle cell disease: a single-center experience. *Surgical Endoscopy* 2009; **23**: 1599–602
116. Fall B, Sagna A, Diop PS, Faye EAB, Diagne I, Dia A. La cholécystectomie laparoscopique dans la drépanocytose. *Annales de Chirurgie* 2003; **128**: 702–5
117. Diop Ndoye M, Diao Bah M, Ndiaye Pape I, et al. Prise en charge périopératoire de la cholécystectomie par voie laparoscopique chez l'enfant drépanocytaire homozygote. *Archives de Pédiatrie* 2008; **15**: 1393–7
118. Bennett AE. Preventing Traumatic Complications In Convulsive Shock Therapy By Curare. *JAMA* 1940; **114** Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1940.02810040032009>
119. Griffith HR, Johnson GE. The Use Of Curare In General Anesthesia. *Anesthesiology* 1942; **3**: 418–20
120. Cabbon H, Stoelting VK, Cullen SC. Pentobarbital Sodium-Curare Induction Foe Endotrachbal Intubation. *Anesthesiology* 1948; **9**: 11–4

121. Ouédraogo N, Kaboré FA, Mion G. Physiologie de la jonction neuromusculaire et mécanisme d'action des curares. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation* 2011; **15**: 329–38
122. Bonnet F, Lember N. Le livre de l'interne Anesthésiologie. Paris : Médecine-Science Flammarion; 2006. 62-179.
123. Smith CE, Donati F, Bevan DR. Potency of Succinylcholine at the Diaphragm and at the Adductor Pollicis Muscle: *Anesthesia & Analgesia* 1988; **67**: 625–630
124. Naguib M, Brull SJ, Kopman AF, et al. Consensus Statement on Perioperative Use of Neuromuscular Monitoring: *Anesthesia & Analgesia* 2018; **127**: 71–80
125. Gilles Guerrier et Christophe Baillard. Curarisation mode d'emploi, en anesthésie et en réanimation. Conférence d'Actualisation © 2016 Sfar.
126. Madsen MV, Staehr-Rye AK, Gätke MR, Claudius C. Neuromuscular blockade for optimising surgical conditions during abdominal and gynaecological surgery: a systematic review: NMBA and Surgical Conditions. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015; **59**: 1–16
127. T F-B, E DR, L B. Neuromuscular block in laparoscopic surgery. *Minerva Anesthesiol* 2017; **84**: 509–14
128. Regional Committee for Africa 56. Sickle-Cell Disease in the African Region: Current Situation and the Way Forward Report of the Regional Director. WHO. Regional Office for Africa; 2006; Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/92663>
129. Schyrr F, Dolci M, Nydegger M, et al. Perioperative care of children with sickle cell disease: A systematic review and clinical recommendations. *Am J Hematol* 2020; **95**: 78–96
130. Développement et Santé | Anesthésie chez un patient drépanocytaire. Available from: <https://devsante.org/articles/anesthesie-chez-un-patient-drpanocytaire>
131. Koshy M, Weiner S, Miller S, et al. Surgery and anesthesia in sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Diseases. *Blood* 1995; **86**: 3676–84
132. Paschal RD. Perioperative Management in Sickle Cell Disease. *Southern Medical Journal* 2016; **109**: 557–9
133. Martins RA, Soares RS, Vito FBD, et al. Cholelithiasis and its complications in sickle cell disease in a university hospital. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 2017; **39**: 28–31
134. Glassberg JA, Tanabe P, Chow A, et al. Emergency Provider Analgesic Practices and Attitudes Toward Patients With Sickle Cell Disease. *Annals of Emergency Medicine* 2013; **62**: 293-302.e10
135. Haywood C, Williams-Read J, Rushton C, Beach MC, Geller G. Improving Clinician Attitudes of Respect and Trust for Persons With Sickle Cell Disease. *Hospital Pediatrics* 2015; **5**: 377–84
136. Labbé E, Herbert D, Haynes J. Physicians' Attitude and Practices in Sickle Cell Disease Pain Management. *J Palliat Care* 2005; **21**: 246–51

137. Mainous AG, Tanner RJ, Harle CA, Baker R, Shokar NK, Hulihan MM. Attitudes toward Management of Sickle Cell Disease and Its Complications: A National Survey of Academic Family Physicians. *Anemia* 2015; **2015**: 1–6
138. Ratanawongsa N, Haywood C, Bediako SM, et al. Health care provider attitudes toward patients with acute vaso-occlusive crisis due to sickle cell disease: Development of a scale. *Patient Education and Counseling* 2009; **76**: 272–8
139. Koshy M, Weiner SJ, Miller T, et al. Surgery and Anesthesia in Sickle Cell Disease. 1995; **86**: 3676–84
140. Ahmat A, Okoroafor SC, Kazanga I, et al. The health workforce status in the WHO African Region: findings of a cross-sectional study. *BMJ Global Health* BMJ Specialist Journals; 2022; **7**: e008317
141. Lokossou T, Zoumenou E, Secka G, et al. Anesthesia in French-speaking Sub-Saharan Africa : an overview. 2007; **13**
142. Al-Mulhim AS, Al-Mulhim FM, Al-Suwayygh AA. The role of laparoscopic cholecystectomy in the management of acute cholecystitis in patients with sickle cell disease. *The American Journal of Surgery* 2002; **183**: 668–72
143. Triki Z, Nghe MC, Shaffii A, Nivoche Y. Complications postopératoires de la cholécystéctomie laparoscopique chez l'enfant drépanocytaire homozygote : expérience d'un hôpital pédiatrique parisien. *Archives de Pédiatrie* 2008; **15**: 1711–2
144. Vichinsky EP, Neumayr LD, Haberkern C, et al. The perioperative complication rate of orthopedic surgery in sickle cell disease: Report of the national sickle cell surgery study group. *American Journal of Hematology* 1999; **62**: 129–38
145. Cooper L, Seth R, Rhodes E, Alousi M, Sivakumar B. Free tissue transfer in patients with sickle cell disease: Considerations for multi-disciplinary peri-operative management. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2017; **70**: 12–24
146. Muroi M, Loi V, Lionnet F, Girot R, Houry S. Prophylactic laparoscopic cholecystectomy in adult sickle cell disease patients with cholelithiasis: A prospective cohort study. *International Journal of Surgery* 2015; **22**: 62–6
147. de'Angelis N, Abdalla S, Carra MC, et al. Low-impact laparoscopic cholecystectomy is associated with decreased postoperative morbidity in patients with sickle cell disease. *Surg Endosc* 2018; **32**: 2300–11
148. Scarlet S, Sweeting RS, Ataga KI, Redding-Lallinger RC, Meyer AA. An Interdisciplinary Perioperative Management Protocol for Patients with Sickle Cell Anemia: A Single-Surgeon Experience. *The American Surgeon* 2018; **84**: 1120–2
149. Bhattacharyya N, Wayne AS, Kevy SV, Shamberger RC. Perioperative management for cholecystectomy in sickle cell disease. *Journal of Pediatric Surgery* 1993; **28**: 72–5

150. Baudin B. Les hémoglobines normales et pathologiques. *Revue Francophone des Laboratoires* 2016; **2016**: 27–34
151. Mbanya DN, Tayou C. Blood safety begins with safe donations: update among blood donors in Yaounde, Cameroon. *Transfus Med* 2005; **15**: 395–9
152. Tagny CT, Kouao MD, Touré H, et al. Transfusion safety in francophone African countries: an analysis of strategies for the medical selection of blood donors: Transfusion Safety In Francophone African Countries. *Transfusion* 2012; **52**: 134–43
153. Walker I, Trompeter S, Howard J, et al. Guideline on the peri-operative management of patients with sickle cell disease: Guideline from the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia* 2021; **76**: 805–17
154. I Constant. Drépanocytose et anesthésie. Conférences d'actualisation 1997, p. 33-55. © 1997 Elsevier, Paris, et SFAR
155. Rachid S, Didier LJ, Badé MA, Sani CM, Habibou A. Laparoscopic cholecystectomy in sickle cell patients in Niger. *Pan Afr Med J* 2009; **3**: 19-22
156. Goldsmith JC, Wang WC. Preoperative transfusion in patients with sickle-cell disease. *The Lancet* 2013; **381**: 886–8
157. Chaussard M, Habibi A, Lobo D, et al. Cholécystotomies et syndromes drépanocytaires majeurs : analyse des pratiques transfusionnelles et complications périopératoires. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2013; **32**: A307
158. Noizat-Pirenne F. Particularités immunohématologiques dans les populations africaines et antillaises. Implications transfusionnelles. *Transfusion Clinique et Biologique* 2003; **10**: 185–91
159. Makani J, Cox SE, Soka D, et al. Mortality in Sickle Cell Anemia in Africa: A Prospective Cohort Study in Tanzania. Schrijver I, editor. *PLoS ONE* 2011; **6**: e14699
160. Bonnard A, Masmoudi M, Boimond B, et al. Acute chest syndrome after laparoscopic splenectomy in children with sickle cell disease: operative time dependent? *Pediatric Surgery International* 2014; **30**: 1117–20
161. Khurmi N, Gorlin A, Misra L. Perioperative considerations for patients with sickle cell disease: a narrative review. *Can J Anesth/J Can Anesth* 2017; **64**: 860–9
162. Firth PG, Head CA. Sickle Cell Disease and Anesthesia: *Anesthesiology* 2004; **101**: 766–85
163. Buck J, Casbard A, Llewelyn C, Johnson T, Davies S, Williamson L. Preoperative transfusion in sickle cell disease: a survey of practice in England. *Eur J Haematol* 2005; **75**: 14–21
164. Fall B, Sagna A, Diop PS, Faye EAB, Diagne I, Dia A. La cholécystectomie laparoscopique dans la drépanocytose. *Annales de Chirurgie* 2003; **128**: 702–5
165. Badejo O, Idowu O, Balogun J, Shokunbi W, Amanor-Boadu S, Shokunbi M. Outcome of cranial surgery in Nigerian patients with hemoglobinopathies: A retrospective study. *Surg Neurol Int* 2019; **10**: 16



166. Muroi M, Loi V, Lionnet F, Girot R, Houry S. Prophylactic laparoscopic cholecystectomy in adult sickle cell disease patients with cholelithiasis: A prospective cohort study. *International Journal of Surgery* 2015; **22**: 62–6
167. Fall B, Sagna A, Diop PS, Faye EAB, Diagne I, Dia A. La cholécystectomie laparoscopique dans la drépanocytose. *Annales de Chirurgie* 2003; **128**: 702–5
168. Leake P-A, Reid M, Plummer J. A case series of cholecystectomy in Jamaican sickle cell disease patients - The need for a new strategy. *Annals of Medicine and Surgery* 2017; **15**: 37–42
169. Snyder CW, Bludevich BM, Gonzalez R, Danielson PD, Chandler NM. Risk factors for complications after abdominal surgery in children with sickle cell disease. *Journal of Pediatric Surgery* 2021; **56**: 711–6
170. Khurmi N, Gorlin A, Misra L. Perioperative considerations for patients with sickle cell disease: a narrative review. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie* 2017; **64**: 860–9
171. Bakri MH, Ismail EA, Ghanem G, Shokry M. Spinal versus general anesthesia for Cesarean section in patients with sickle cell anemia. *Korean J Anesthesiol* 2015; **68**: 469–75
172. Griffin TC, Buchanan GR. Elective surgery in children with sickle cell disease without preoperative blood transfusion. *Journal of Pediatric Surgery* 1993; **28**: 681–5
173. Steinberg MH. Management of Sickle Cell Disease. Wood AJJ, editor. *N Engl J Med* 1999; **340**: 1021–30
174. Mabilia-Babela J. Le devenir des enfants atteints de drépanocytose homozygote traités par hydroxyurée à Brazzaville (Congo). *Bull Soc Pathol Exot* 2019; **112**: 206–12
175. Brawley OW. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Hydroxyurea Treatment for Sickle Cell Disease. *Ann Intern Med* 2008; **148**: 932
176. Laffont S, Seillet C, Guéry J-C. Estrogen Receptor-Dependent Regulation of Dendritic Cell Development and Function. *Front Immunol* 2017; **8** Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.00108/full>
177. Casimir GJ, Lefèvre N, Corazza F, Duchateau J, Chamekh M. The Acid–Base Balance and Gender in Inflammation: A Mini-Review. *Front Immunol* 2018; **9**: 475
178. Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol* 2001; **2**: 777–80
179. Lefèvre N, Corazza F, Duchateau J, Desir J, Casimir G. Sex Differences in Inflammatory Cytokines and CD99 Expression Following In Vitro Lipopolysaccharide Stimulation. *Shock* 2012; **38**: 37–42
180. Al-Mulhim AS, Alshehri MH. Laparoscopic Cholecystectomy in Adult Patients With Sickle Cell Disease. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques* 2012; **22**: 454–8

181. Currò G, Iapichino G, Lorenzini C, Palmeri R, Cucinotta E. Laparoscopic cholecystectomy in children with chronic hemolytic anemia: Is the outcome related to the timing of the procedure? *Surg Endosc* 2006; **20**: 252–5
182. Al Talhi Y, Shirah BH, Altowairqi M, Yousef Y. Laparoscopic cholecystectomy for cholelithiasis in children with sickle cell disease. *Clin J Gastroenterol* 2017; **10**: 320–6
183. Bischoff RJ, Williamson A, Dalali MJ, Rice JC, Kerstein MD. Assessment of the Use of Transfusion Therapy Perioperatively in Patients with Sickle Cell Hemoglobinopathies: *Annals of Surgery* 1988; **207**: 434–8
184. Arlet JB, Ribeil JA, Chatellier G, et al. La formule CPK-EPI est la meilleure méthode pour estimer le débit de filtration glomérulaire chez les patients drépanocytaires adultes. *La Revue de Médecine Interne* 2011; **32**: S94
185. McGrath CD, Hunter JM. Monitoring of neuromuscular block. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* 2006; **6**: 7–12
186. Viby-Mogensen J, Engbaek J, Eriksson LI, et al. Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; **40**: 59–74
187. Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard LT, Eriksson LI, Mirakhur RK, Viby-Mogensen J. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2007; **51**: 789–808
188. Khuenl-Brady KS, Sparr H. Clinical Pharmacokinetics of Rocuronium Bromide: *Clinical Pharmacokinetics* 1996; **31**: 174–83
189. JH Proost 1, LI Eriksson , RK Mirakhur , G Roest , JM Wierda. Urinary, biliary and faecal excretion of rocuronium in humans. 2000 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11094587/>
190. Lee JH, Kim KS, Kim T, Oh Y, Lee W. Influence of acute normovolemic hemodilution on the potency and time course of action of rocuronium in rabbits. *Anesth Pain Med* 2016; **11**: 273–9
191. Xue FS, Liu JH, Liao X, et al. The Influence of Acute Normovolemic Hemodilution on the Dose-Response and Time Course of Action of Vecuronium: *Anesthesia & Analgesia* 1998; **86**: 861–6
192. Pierre Allain. Distribution tissulaire à partir du sang – Pharmacorama. Available from: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-generalite/pharmacocinetique/distribution-tissulaire-partir-sang/>
193. Audibert G, Donati F. The Onset of Rocuronium, but Not of Vecuronium or Mivacurium, Is Modified by Tourniquet Inflation: *Anesthesia & Analgesia* 1996; **82**: 848–53
194. Dulvadestin P, Gilton A, Hernigou P, Marty J. The Onset Time of Atracurium Is Prolonged in Patients with Sickle Cell Disease: *Anesthesia & Analgesia* 2008; **107**: 113–6

195. Kim YB, Sung T-Y, Yang HS. Factors that affect the onset of action of non-depolarizing neuromuscular blocking agents. *Korean J Anesthesiol* 2017; **70**: 500
196. Simhi E, Brandom BW. Cardiac Output and Onset Time of Different Muscle Relaxants: *Anesthesia & Analgesia* 1998; **86**: 1146
197. Bevan DR, Fiset P, Balendran P, Law-Min JC, Ratcliffe A, Donati F. Pharmacodynamic behaviour of rocuronium in the elderly. *Can J Anaesth* 1993; **40**: 127–32
198. Ballas SK. The Sixth Vital Sign: Body Mass Index in Patients With Sickle Cell Disease. *J Clin Med Res* 2017; **9**: 889–90
199. Samara Agda dos S, Cecilia Lacroix de O, Paulo Ivo C, Cláudia dos Santos Cople R. Nutritional Status of Children and Adolescents with Sickle Cell Disease. *J Nutri Med Diet Care*. 2018; **4**  
Available from: <https://www.clinmedjournals.org/articles/jnmdc/journal-of-nutritional-medicine-and-diet-care-jnmdc-4-027.php?jid=jnmdc>
200. Sinha S, Jain AK, Bhattacharya A. Effect of Nutritional Status on Vecuronium Induced Neuromuscular Blockade. *Anaesth Intensive Care* 1998; **26**: 392–5
201. Biswal S, Rizwan H, Pal S, Sabnam S, Parida P, Pal A. Oxidative stress, antioxidant capacity, biomolecule damage, and inflammation symptoms of sickle cell disease in children. *Hematology* 2019; **24**: 1–9
202. Nacoulma EWC, Sawadogo D, Sakandé J, et al. Influence du taux d'hémoglobine foétale (HbF) sur le stress oxydant chez le drépanocytaire homozygote vivant à Abidjan, Côte-d'Ivoire. *Bull Soc Pathol Exot* 2006; **99**
203. Nur E, Biemond BJ, Otten H-M, Brandjes DP, Schnog J-JB, the CURAMA Study Group. Oxidative stress in sickle cell disease; pathophysiology and potential implications for disease management. *Am J Hematol* 2011; **86**: 484–9
204. Osarogiagbon UR, Choong S, Belcher JD, Vercellotti GM, Paller MS, Hebbel RP. Reperfusion injury pathophysiology in sickle transgenic mice. *Blood* 2000; **96**: 314–20
205. Cadet J, Delatour T, Douki T, et al. Hydroxyl radicals and DNA base damage. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 1999; **424**: 9–21
206. Han R, Campbell KP. Dysferlin and muscle membrane repair. *Current Opinion in Cell Biology* 2007; **19**: 409–16
207. Mougeolle A, Poussard S, Decossas M, Lamaze C, Lambert O, Dargelos E. Oxidative Stress Induces Caveolin 1 Degradation and Impairs Caveolae Functions in Skeletal Muscle Cells. Mouly V, editor. *PLoS ONE* 2015; **10**: e0122654
208. Williams IA, Allen DG. The role of reactive oxygen species in the hearts of dystrophin-deficient *mdx* mice. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2007; **293**: H1969–77
209. Donati F. Onset of action of relaxants. *Can J Anaesth* 1988; **35**: S52–8

210. Ataga KI, Orringer EP. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Am J Haematology* 2000; **63**: 205–11
211. Nath KA, Hebbel RP. Sickle cell disease: renal manifestations and mechanisms. *Nat Rev Nephrol* 2015; **11**: 161–71
212. Pham P-TT, Pham P-CT, Lew SQ. Chronic Kidney Disease and Sickle Cell Disease. *Chronic Renal Disease*. 2015; 513–22 Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780124116023000421>
213. Morgan ET. Regulation of Cytochromes P450 During Inflammation and Infection. *Drug Metabolism Reviews* 1997; **29**: 1129–88
214. Klein M, Thomas M, Hofmann U, Seehofer D, Damm G, Zanger UM. A Systematic Comparison of the Impact of Inflammatory Signaling on Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion Gene Expression and Activity in Primary Human Hepatocytes and HepaRG Cells. *Drug Metab Dispos* 2015; **43**: 273–83
215. Le Vée M, Bruyère A, Jouan E, Fardel O. Janus kinase-dependent regulation of drug detoxifying protein expression by interleukin-22 in human hepatic cells. *International Immunopharmacology* 2020; **83**: 106439
216. Vee ML, Lecureur V, Stieger B, Fardel O. Regulation of Drug Transporter Expression in Human Hepatocytes Exposed to the Proinflammatory Cytokines Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  or Interleukin-6. *Drug Metab Dispos* American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics; 2009; **37**: 685–93
217. Roy JJ, Varin F. Physicochemical properties of neuromuscular blocking agents and their impact on the pharmacokinetic–pharmacodynamic relationship. *British Journal of Anaesthesia* 2004; **93**: 241–8
218. Appiah-Ankam J, Hunter JM. Pharmacology of neuromuscular blocking drugs. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* 2004; **4**: 2–7

## **9. Articles originaux**

Article

# The Practices of Anaesthesiologists in the Management of Patients with Sickle Cell Disease: Empirical Evidence from Cameroon

Dominique Djomo Tamchom <sup>1,2,3,4,\*</sup>, Aristide Kuitchet <sup>5</sup>, Raymond Ndikontar <sup>6,7</sup>, Serge Nga Nomo <sup>8,9</sup>, Hermine Fouda <sup>7</sup> and Luc Van Obbergh <sup>2,4</sup>

**Citation:** Tamchom, D.D.; Kuitchet, A.; Ndikontar, R.; Nomo, S.V.N.; Fouda, H.D.; Obbergh, L.V. The Practices of Anaesthesiologists in the Management of Patients with Sickle Cell Disease: Empirical Evidence from Cameroon. *Healthcare* 2021, 9, 1617. <https://doi.org/10.3390/healthcare9121617>

Academic Editors: Krzysztof Laudanski, André van Zundert and Reza Mortazavi

Received: 27 August 2021  
Accepted: 16 November 2021  
Published: 23 November 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

- <sup>1</sup> Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Douala Gynaeco-Obstetric and Paediatric Hospital, Douala 7072, Cameroon
- <sup>2</sup> Department of Anaesthesiology, Erasme Hospital, Free University of Brussels, 1070 Brussels, Belgium; luc.van.obbergh@erasme.ulb.ac.be
- <sup>3</sup> Faculty of Health Sciences, University of Buea, Buea 63, Cameroon
- <sup>4</sup> Faculty of Medicine, Free University of Brussels, 1070 Brussels, Belgium
- <sup>5</sup> Faculty of Medicine and Biomedical Sciences, University of Ngaoundéré, Ngaoundéré 454, Cameroon; fmsb@univ-ndere.com
- <sup>6</sup> Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Yaoundé Gynaeco-Obstetric and Paediatric Hospital, Yaoundé 4362, Cameroon; raymond.ndikontar@fmsb.uy1.cm
- <sup>7</sup> Faculty of Medicine and Biomedical Sciences, University of Yaoundé I, Yaoundé 1364, Cameroon; hermine.ebana@fmsb-uy1.cm
- <sup>8</sup> Essos Hospital Centre, Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Yaoundé 441, Cameroon; serge.nganomomo@cnps.cm
- <sup>9</sup> Higher Institute of Medical Technology, Yaoundé 188, Cameroon
- \* Correspondence: dominique.djomo.tamchom@ulb.be; Tel: +32-465-62-18-94 or +237-674-66-92-60

**Abstract:** Patients with sickle cell disease are more likely to undergo surgery during their lifetime, especially given the numerous complications they may develop. There is a paucity of data concerning the management of patients with sickle cell disease by anaesthesiologists, especially in Africa. This study aimed to describe the practices of anaesthesiologists in Cameroon concerning the perioperative management of patients with sickle cell disease. A cross-sectional study was carried out over four months and involved 35 out of 47 anaesthesiologists working in hospitals across the country, who were invited to fill a data collection form after giving their informed consent. The data were analysed using descriptive statistics and a binary logistic regression model. Among the 35 anaesthesiologists included in the study, most (29 (82.9%)) had managed patients with sickle cell disease for both emergency and elective surgical procedures. Most of them had never asked for a haematology consultation before surgery. Most participants (26 (74.3%)) admitted to having carried out simple blood transfusions, while 4 (11.4%) carried out exchange transfusions. The haemoglobin thresholds for transfusion varied from one practitioner to another, between < 6 g/dl and < 9 g/dl. Only 6 (17.1%) anaesthesiologists had a treatment guideline for the management of patients with sickle cell disease in the hospitals where they practiced. Only 9 (25.7%) prescribed a search for irregular agglutinins. The percentage of haemoglobin S before surgery was always available for 5 (14.3%) of the participants. The coefficient (0.06) of the occurrence of a haematology consultation before surgery had a significant influence on the probability of management of post-operative complications (coefficient 0.06, 10% level of probability). This study highlights the fact that practices in the perioperative management of patients with sickle cell disease in Cameroon vary greatly from one anaesthesiologist to another. We disclosed major differences in the current recommendations, which support the fact that even in Sub-Saharan countries, guidelines applicable to the local settings should be published.

**Keywords:** sickle cell disease; anaesthesiologists; perioperative management; practices

## 1. Introduction

Sickle cell disease is an autosomal recessive genetic disease resulting in an abnormal structure and quality of haemoglobin [1]. It is the most common genetic disorder, with over 50 million cases worldwide, and more than half of these cases (30 million) occur in Sub-Saharan Africa [2]. Most of these patients will undergo surgery during their lifetime [3] owing to a debilitating systemic syndrome characterised by chronic haemolytic anaemia, vaso-occlusive phenomena, ischaemia-reperfusion episodes with organ infarction, susceptibility to bacterial infection and chronic organ damage. Anaesthesiologists, therefore, play an important role in the perioperative management of patients with sickle cell disease, considering that many of them are operated upon and can develop postoperative complications. The main complications (febrile episodes, haemolysis, vaso-occlusive crises, thromboembolic situations and acute thoracic syndrome) are triggered by hypoxia, hypothermia, acidosis and pain. The surgical intervention in itself, as well as anaesthesia and analgesic procedures, are a challenge concerning the canon of management of patients with sickle cell disease, notably: rehydration, oxygenation, temperature regulation, and acid-base equilibrium [4]. In Senegal and Niger, significant complications have been noted in operated patients with sickle cell disease [5,6]. Up to 19% of operated patients develop vaso-occlusive complications [7,8]. These complications occur as a result of the surgical intervention itself or the underlying haematological disorders [3]. The rate of occurrence of complications can be reduced by optimizing patients' conditions preoperatively and paying particular attention to patients' situations during and after surgery [3,9]. Many studies have been carried out involving practices of health professionals on different aspects of management of patients with sickle cell disease, but little attention has been paid to anaesthesiologists in particular [10,11]. Considering the paucity of African data, our study aimed to describe the practices of anaesthesiologists in the management of patients with sickle cell disease in Cameroon.

## 2. Methods

### 2.1. Design

Our target population was anaesthesiologists practicing in Cameroon. Following the health pyramid in Cameroon, health facilities are organised into 3 levels: central, intermediate, and peripheral. The peripheral level includes district hospitals and health centres. The intermediate level includes regional hospitals. The central level includes reference centres, from highest (1st category) to lowest (3rd category). Most anaesthesiologists work in central-level health facilities and some in intermediate-level facilities. These are the health facilities that have the capacity, given their technical platforms, to receive patients with sickle cell disease for perioperative management. After approval from the Institutional Ethics Committee of Research for Human Health of the Gynaecologic-Obstetric and Pediatric Hospital of Douala (N°2019/0010/HGOPEP/DG/CEI) and, the National Committee for Ethics in Research for Human Health (CNERSH) N° 2019/10/1196/CE/CNERSH/SP (Yaoundé, Cameroon), we performed a headcount of all anaesthesiologists in the national territory for four months running from 1 March 2019 to 30 June 2019. Criteria for the selection of participants included: being both a medical doctor and anaesthetist, as well as working in a health facility in Cameroon. Those who were not in the country during the study period were excluded ( $n = 12$ ). We designed a data collection form to find frequent practices in the anaesthetic management of patients with sickle cell disease, which was submitted to and filled individually by participants. On this form, questions asked included the types of interventions carried out, the preparation for these interventions, details on blood transfusions, multidisciplinary management, the occurrence and the nature of complications and the need for ICU hospitalization after surgery. Discussions were held with participants when they filled their forms, or later on clear any doubts. All forms were



filled after participants gave their informed consent. The data collection form is presented in Appendix A. We had no conflict of interest.

## 2.2. Statistical Analysis

Data were entered into a Microsoft EXCEL datasheet and analysed using the software IBM SPSS version 23. The binary logistic regression model was used to research probable factors influencing the practices of anaesthesiologists. Binary logistic regression best fits a non-linear relationship between variables and its probability lies between 0 and 1. For this study, this model hypothesised the extent to which the practices of anaesthesiologists (preoperative blood transfusion, occurrence of postoperative complications, and need for ICU hospitalisation after surgery) are influenced by factors such as gender; age; hospital category; haematology consultation before surgery; number of years in the practice of anaesthesia; and number of patients with sickle cell disease managed per year. The binary logistic regression model was therefore specified as:

$$Z = \alpha + \beta_1 \text{Gender} + \beta_2 \text{Age} + \beta_3 \text{Hospital Category} + \beta_4 \text{Haematology consultation before surgery} + \beta_5 \text{Number of years in practice of anaesthesia} + \beta_6 \text{Number of patients with sickle cell disease managed per year} + \mu.$$

Z = Probability of preoperative blood transfusion or occurrence of post-operative complications or need for ICU hospitalization after surgery.

$\beta$  = Regression coefficient explaining changes caused in Z by changes in the independent variables.

$\mu$  = Error term;  $\alpha$  = Constant

## 3. Results

### 3.1. Characteristics of Participants

The characteristics of participants are shown in Table 1.

**Table 1.** Socio-demographic characteristics of anaesthesiologists.

Variables	Number (n = 35)	Percentage (%)	Mean	Min	Max	Standard Deviation
<b>Gender</b>						
Male	19	54.3				
Female	16	45.7				
<b>Age</b>						
Number of years in the practice of anaesthesia			44	35	62	8.310
Number of patients with sickle cell disease managed per year			10	2	34	8.434
<b>Hospital Category</b>						
- Intermediate level	3	8.6				
- Central level-first category	11	31.4				
- Central level-second category	13	37.1				
- Central level-third category	8	22.9				

In total, 47 anaesthesiologists were identified in Cameroon, and 35 were included in our study. Out of these, 8.6% practiced in intermediate-level health facilities, 31.4% in category 1 reference hospitals, 37.1% in category 2 reference hospitals, and 22.9% in third



category reference hospitals. The mean age of participants was 44 years, the range was from 35 to 62 years old. They were mostly men (54.3%). The average number of years in practice was 10 years (range: 2 to 34 years). The average number of patients with sickle cell disease managed by participant was 9 per year, with extremes varying from 1 to 40 per year.

### 3.2. Preoperative Management

Regarding the surgical setting and preparation of patients with sickle cell disease for anaesthesia (Table 2), 17.1% of anaesthesiologists had managed patients with sickle cell disease only for elective procedures while 82.9% had managed patients for both elective and emergency interventions. For elective interventions, 57.2% hospitalised their patients 24 h before surgery, 25.7% hospitalised 48 h before surgery, 11.4% hospitalised 72 h before surgery, and 2.7% hospitalised patients more than 72 h before surgery. Further, 22.8% of practitioners encountered only abdominal surgery, 74.3% encountered both abdominal or orthopaedic surgery, while 2.9% encountered only urological surgery.

**Table 2.** Preoperative management of patients with sickle cell disease by anaesthesiologists.

Variables	Number (n = 35)	Percentage (%)
<b>Context of surgery</b>		
Elective surgery only	6	17.1
Both emergency and elective surgery	29	82.9
<b>Time interval between admission and surgery (elective)</b>		
Admission 24 h before surgery	20	57.2
Admission 48 h before surgery	9	25.7
Admission 72 h before surgery	4	11.4
Admission for more than 72 h before surgery	2	5.7
<b>Types of surgical interventions encountered</b>		
Abdominal surgery	8	22.8
Abdominal and Orthopedic surgery	26	74.3
Urology only	1	2.9
<b>Preoperative workup</b>		
Full blood count, ABO/Rhesus blood group, and coagulation profile (aPPT).	35	100
<b>Requested a search for irregular agglutinins</b>		
Yes	9	25.7
No	26	74.3
<b>Preoperative knowledge of the percentage of HbS</b>		
Always	5	14.3
Sometimes	13	37.1
Never	17	48.6
<b>Haematology consultation before surgery</b>		
Yes	8	22.9
No	27	77.1

In their daily practice, all the participants asked for a basic screening which includes: a complete blood count, ABO/Rhesus Blood group test, and a coagulation profile (aPPT). Only 25.7% prescribed a search for irregular agglutinins. The percentage of haemoglobin S before surgery was always available for 14.3% of the participants, 37.1% only sometimes, and 48.6% had never this result.

Only 22.9% of participants asked for a further haematology consultation before surgery.

### 3.3. Transfusion Practices and Postoperative Complications Encountered

In our study population, 74.3% of participants prescribed blood transfusions for the patients with sickle cell disease before surgery. Amongst those performing routine preoperative blood transfusion, 11.5% did not refer to any threshold and relied on other criteria such as surgery type and the clinical condition of the patient. The others used the thresholds varying from 6 to 9 g/dl (see Table 3 for further details). Only 11.4% (4/35) performed exchange transfusion before surgery.

**Table 3.** Perioperative blood transfusion, postoperative complications encountered and need for ICU hospitalisation.

Variables	Anaesthesiologists (n = 35)	Percentage (%)
<b>Preoperative blood transfusion</b>		
Yes	26	74.3
No	9	25.7
<b>Threshold for preoperative transfusion (n = 26)</b>		
Hb < 6 g/dL	2	7.7
Hb < 7 g/dL	16	61.5
Hb < 8 g/dL	4	15.4
Hb < 9 g/dL	1	3.9
Clinical criteria	3	11.5
<b>Use of preoperative exchange transfusion (n = 35)</b>		
Yes	4	11.4
No	31	88.6
<b>Occurrence of post-operative complications (n = 35)</b>		
Yes	16	47.5
No	19	52.5
<b>Complications encountered by anaesthesiologist (n = 16)</b>		
Vaso-occlusive crisis	4	25
Acute chest syndrome	2	12.5
Pulmonary embolism	1	6.2
Poorly tolerated anaemia	3	18.7
Postoperative infection	1	6.2
Postoperative vaso-occlusive crisis and acute chest pain syndrome	1	6.2
Poorly tolerated anaemia and infection	1	6.2
Retarded awakening and poorly tolerated anaemia	2	12.5
Postoperative vaso-occlusive crisis and infection	1	6.2
<b>Need for ICU hospitalisation after surgery (n = 35)</b>		
Yes	18	51.4
No	17	48.6
<b>Availability of hospital guidelines for the management of patients with sickle cell disease (n = 35)</b>		
Yes	6	17.1
No	29	82.9

Almost half of them (45.7%) registered postoperative complications. Amongst these, some had noted only one type of complication: 25% noted vaso-occlusive crises, 12.5% acute chest pain syndrome, 18.7% poorly tolerated anaemia, 12.5% retarded awakening from anaesthesia, 6.2% pulmonary embolism, and 6.25% postoperative infection. The rest had noted at least two types of complications (see Table 3). Likewise, 51.4% used postoperative ICU management for their patients, while 8.5% reported deaths.

Only 17.1% had management guidelines for patients with sickle cell disease in the hospitals where they practiced.

### 3.4. Factors Influencing Practice

The factors influencing the practices of anaesthesiologists are presented in (Table 4). The results show that the number of patients with sickle cell disease managed per year ( $p$  value = 0.06) significantly influenced the probability of preoperative blood transfusion at a 10% level of probability. Haematology consultation before surgery ( $p$  value = 0.09) and male gender ( $p$  value = 0.06) significantly influenced the probability of management of postoperative complications at a 10% level of probability, respectively. Further, the number of years in the practice of anaesthesia ( $p$  value = 0.09) and the number of patients with sickle cell disease managed per year ( $p$  value = 0.04) significantly influenced the probability of needing ICU hospitalisation after surgery at the 10% and 5% level of probability, respectively. The more experienced anaesthesiologists tended to request an ICU bed compared with the less experienced.

**Table 4.** Factors influencing preoperative blood transfusion, management of postoperative complications, and need for ICU hospitalisation after surgery.

Variables	Preoperative Blood Transfusion			Management of Postoperative Complications Noted by Anaesthesiologists			Likelihood of an Anaesthetist Ordering an Intensive Care Unit Hospitalisation.		
	Coefficient	Wald	$p$ Value	Coefficient	Wald	$p$ Value	Coefficient	Wald	$p$ Value
-Male ( $n$ )	2.4	2.2	0.1	2.3 *	3.5	0.06	1.2	1.03	0.3
-Age (years)	-0.05	0.04	0.8	-0.2	2.1	0.1	-0.3	2.8	0.09
-Hospital Category									
first category central	-19.8	0.0	0.9	-21.1	0.0	0.9	-23.1	0.0	0.9
second category central	-16.7	0.0	0.9	-24.2	0.0	0.9	-23.1	0.0	0.9
third category central	-20.1	0.0	0.9	-23.4	0.0	0.9	-44.9	0.0	0.9
-Haematology consultation before surgery ( $n$ )	-1.2	1.8	0.4	-2.7 *	2.8	0.09	-20.2	0.0	0.9
-Number of years in the practice of anaesthesia ( $n$ )	0.2	0.4	0.5	0.1	1.1	0.2	0.3 *	2.7	0.09
-Number of patients managed per year ( $n$ )	0.4 *	3.3	0.06	0.08	0.7	0.3	0.3 **	4.2	0.04
Constant	18.1	0.00	0.9	32.3	0.0	0.9			
$\chi^2$	17.2**			18.7**			22.7**		
Classification table	85.7			88.6			82.9		
Cox & Snell R square	0.3			0.4			0.6		
Nagelkerke R squared	0.5			0.5			0.4		
-2 Log likelihood	20.4			29.0			25.4		

N.B \*\* and \* are significant at 5% and 10%, respectively.

The rules of thumb of the binary logistic regression for this study state that significant variables have an influence on the preoperative blood transfusion, occurrence of postoperative complications as noted by anaesthesiologists, and the likelihood of an anaesthetist ordering an intensive care unit admission after surgery. The  $p$  values of < 0.05



and  $< 0.1$  represented statistically significant dependence at the 5% level and 10%, respectively.

#### 4. Discussion

Limited studies have shown the practices of anaesthesiologists in the management of patients with sickle cell disease in Sub-Saharan Africa. These practices varied from one anaesthesiologist to another, despite almost similar constraints related to the environment.

Most anaesthesiologists had managed emergency cases involving patients with sickle cell disease. In emergencies, preoperative risks are higher in patients with sickle cell disease. The urgent nature of the surgery, combined with other factors, leads to a higher incidence of red blood cell sickling [12]. Cultural practices, such as traditional treatments and other phytotherapy measures, are common and constitute a major obstacle to early medical management. This results in a delay in seeking medical care, explaining the tendency for emergency surgery in patients with sickle cell disease observed in this study.

Most participants had treated patients with sickle cell disease for abdominal and orthopaedic surgery. This result was consistent with data in the literature [3,13–15] which classify hepatobiliary, digestive, and bone complications as the most common surgical indications for patients with sickle cell disease.

The patients were hospitalised in most cases, 24 h before elective surgery. Patients with sickle cell disease should be admitted to the hospital for elective surgery several days before the procedure to ensure better preparation and thus limit the occurrence of complications. The clinical status of these patients may require lengthy preparation. Many authors recommend admission of patients with sickle cell disease at least one day prior the surgery, to allow time for preoperative work-up and intravenous hydration [16–20].

Preoperative check-ups were limited to a complete blood count, coagulation profile, and blood grouping/rhesus factor. Several factors may contribute to this, such as the urgency of the surgery and the availability of technical facilities. The low proportion of testing for irregular agglutinins could be explained by the costs of these tests, which are, most of the time, paid by the patients and their families. Other causes could be the inadequate technical facilities in the laboratories of most hospitals where the anaesthesiologists work, as well as an emergency that would not allow enough time for more tests. This blood test should be is strongly recommended for the management of patients suspected to have delayed post-transfusion haemolysis [21]. Thus, given the risk of alloimmunization of red blood cells caused by non-standardised blood bank systems and the transfusion reactions observed in several regions of sub-Saharan Africa [22,23], all patients with sickle cell disease require a full blood count, urea and electrolytes and group and full red cell antibody screen before surgery [24].

The multidisciplinary care of patients with sickle cell disease is a major asset in the improvement of their health. The difficulty in this context is the access to specialist doctors in all regions. The number of specialist doctors (including haematologists) is small and only a few first-category hospitals have them in various fields. This could explain why most anaesthesiologists are the only doctors involved in the perioperative management of patients with sickle cell disease. The non-emergency context of surgery, and optimal multidisciplinary perioperative management, associating anaesthesiologists, surgeons and haematologists, contributed in part to prevent the occurrence of postoperative complications linked to sickle cell disease in several studies [6,15]. This collaboration makes it possible to assess the severity and functional impact of the disease in patients with sickle cell disease, firstly according to the vaso-occlusive and transfusion history and secondly according to the degree of progression of degenerative complications [25].

Preoperative management of patients with sickle cell disease frequently includes red blood cell transfusion to reduce the risk of morbidity and mortality associated with the operation [26]. However, there is currently no consensus on the benefit of preoperative transfusion in non-symptomatic patients [27]. The majority of anaesthesiologists in our

series were accustomed to preoperative blood transfusion, and few used exchange transfusion. The benefit of transfusion in patients with sickle cell disease is the rapid reduction of the proportion of red blood cells containing haemoglobin S, which stops the noxious pathophysiological cascade. However, it entails particular risks in these patients: paradoxical worsening of the clinical state by hyperviscosity when the haemoglobin rises to a very high value (it should never exceed 10–11 g/dl); frequent alloimmunization due to the constitutional differences in blood group antigens [28]; and iron overload. These situations could justify the attitude of those anaesthesiologists in our study, who were not used to preoperative blood transfusion in patients with sickle cell disease.

Blood transfusion is rarely proposed to increase haemoglobin levels, as anaemia in patients with sickle cell disease is chronic and most often well-tolerated. In our study, this could justify the variability of the transfusion threshold from one anaesthesiologist to another. During a prospective cohort study of 1516 patients with sickle cell disease in a Tanzanian hospital, one of the independent risk factors leading to death was low haemoglobin <5 g/dl [29]. As observed in our study, criteria such as surgery type and the clinical condition of the patient may be decisive in choosing the transfusion threshold in the preoperative period.

Postoperative complications of sickle cell disease are highly challenging situations and their frequency depends on the condition of the patients before surgery, the type of surgery performed, and the teams involved [25]. The most observed are febrile episodes, haemolysis, vaso-occlusive crises, thromboembolic situations, acute chest pain syndrome [24]. Postoperative care for patients with sickle cell disease requires appropriate resuscitation to avoid the occurrence of all factors that can trigger sickle cell disease of red blood cells and the occurrence of complications. In a study performed in Niger [6], all patients were admitted to the intensive care unit for continuous monitoring during the first 24 h or more. A retrospective review of all patients with sickle cell disease who had splenectomy between 1999 and 2007 in Saudi Arabia [30] showed that there was no real benefit from routine perioperative admission to the ICU. Using the ICU in postoperative care for these patients could depend on the team, but also the context.

The wide clinical spectrum of sickle cell disease implies that despite exit, personalised management should always be allowed [31]. Although the quality of recent perioperative clinical studies has improved, many questions concerning ideal management remain unanswered [31]. Nevertheless, guidelines aim to harmonise and improve practices based on well-established data. This enables the teams to register the events and to readjust their practice according to the results observed.

Some factors specific to each anaesthesiologist may influence practices as observed in our study. The preoperative haematology consultation reduces the likelihood of a complication occurring postoperative. The male anaesthesiologists have a higher probability of observing postoperative complications; although this was outlined by our results, we did not find an explanation for this. The specialised approach of haematologists in the preparation of these patients would reduce the occurrence of postoperative complications.

The higher the number of patients per year and years of anaesthesia practice, the greater the likelihood of use of postoperative intensive care. This could be explained by the attitude of most experienced anaesthesiologists who use postoperative intensive care immediately after the procedure, to anticipate well-known predictable complications in patients with sickle cell disease, but also by the vulnerability of patients with sickle cell disease, who in the postoperative period may often present complications not only related to sickle cell disease but also surgery.

Our study had some limitations. First, the retrospective nature of the study and, secondly the fact that it was only performed in one country; bearing this in mind, a more widespread study including multinational caregivers will be useful to confirm our results.



## 5. Conclusions

The practices of anaesthesiologists in the perioperative management of patients with sickle cell disease in Cameroon vary greatly and are significantly influenced by factors such as the number of patients treated per year, haematological consultation before surgery, and the number of years in practice. The attitudes of the most experienced physicians in the profession tend to differ from other physicians. Emergency surgeries in patients with sickle cell disease are quite frequent and the most common surgical procedures are abdominal and orthopaedic. The preoperative check-up is most often limited to a complete blood count, ABO/Rhesus blood group test, and a coagulation profile. Preoperative transfusions are frequent, but exchange transfusions are rare. The thresholds and criteria for transfusions vary greatly; this reflects the fact that only a minority of the responders have a management protocol for patients with sickle cell disease. Teaching, education and guidelines with audits and follow-up are highly needed. It would therefore be beneficial to set up guidelines that are easily applicable in this specific context; the involvement of haematologists and sickle cell specialists in the process to this end would certainly be a useful addition.

**Author Contributions:** Authorisation process, data collection, analysis and interpretation of data, and writing up of the first draft of the article: D.D.T., original draft preparation, data collection: A.K., data collection and revising critically the article: R.N., authorisation process and data collection: S.N.N., paper proofreading: H.F., conception and study design, analysis and interpretation of data, paper proofreading: L.V.O. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research was funded by the Belgian government via “Académie de Recherche et d’Enseignement Supérieur (ARES) de l’Université Libre de Bruxelles (ULB)”, grant ref. «ARES-PFS2016Cameroon» to J.S.

**Institutional Review Board Statement:** Ethical approval for the study was obtained from the National Committee for Ethics in Research for Human Health (CNERSH) N° 2019/10/1196/CE/CNERSH/SP. There was no requirement for written consent, as this was a survey without risk. Institutional approval was obtained for this study from the Institutional Ethics Committee of Research for Human Health of the Gynaecologic-Obstetric and Pediatric Hospital of Douala (N°2019/0010/HGOPED/DG/CEI).

**Informed Consent Statement:** Not applicable.

**Data Availability Statement:** The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

**Acknowledgments:** The authors gratefully support all the anaesthesiologists of Cameroon, as well as all the authorities involved in this study.

**Conflicts of Interest:** The corresponding author confirms on behalf of all authors that there have been no involvements that might raise the question of bias in the work reported or in the conclusions, implications, or opinions stated.

## Appendix A. Data collection form

### Questionnaire for the attention of anaesthesiologists on the perioperative management of patients with sickle cell disease in Cameroon

1. Sex: Male  Female
2. Age ..... Years
3. In which category of health structure do you practice?.....
4. How many years have you been practicing anesthesia?.....Year(s)
5. Do you take charge of sickle cell patients in anesthesia? Yes  No
6. On the average, how many sickle cell patients on average do you take care of in anesthesia in one year?.....
7. Surgical context: Scheduled Yes  No  Emergency Yes  No

8. Type of surgery: Abdominal surgery  Orthopedic surgery
9. Other types of surgery.....
10. What were the patient-age: 0–15 years  [16 years–30 years]  >30 years
11. Have you ever referred sickle cell patients for their surgery to another health facility?  
Yes  No
12. If yes, what were the reasons: Insufficient technical platform Yes  No   
Unsatisfactory usual medical follow-up Yes  No
- PRE-OPERATIVE PERIOD
13. Usual haematological follow-up? Yes  No
14. Electrophoresis done preoperatively? Yes  No
15. Electrophoresis profile: Hb SS  Hb SC  Hb S $\beta$  thalassemia
16. Percentage of hemoglobin S (% HbS): Always  Sometimes  Never
17. Use of haematological consultation during these surgeries? Yes  No
18. Sickle cell patients under HYDREA: none  some  most
19. The preoperative assessment available: NFS  GS/Rh  RAI  Hemostasis assessment
20. Did you have recourse to preoperative blood transfusion? Yes  No
21. If yes, what was your transfusion threshold?.....
22. Did you have other preoperative transfusion criteria?.....
23. Did you use the transfusion exchange? Yes  No
24. If yes, what were your transfusion exchange criteria?.....
25. Have you managed cases of outpatient surgery in sickle cell patients? Yes  No
26. If yes, what were the indications?.....
27. For scheduled surgeries, for how long do you hospitalize sickle cell patients before surgery?  
24H  48H  72H  > 72H
- PER-OPERATIVE PERIOD
28. What was the anesthesia technique for orthopedic surgery? AG  ALR
29. What was the surgical technique for non-cesarean abdominal surgeries?  
Laparoscopy  Laparotomy
30. Do you have devices to rewarm these patients in per op? Yes  No
31. If yes, which ones? .....
32. What kind of intraoperative monitoring do you have for these patients?  
NIBP  ECG  SpO<sub>2</sub>  ETCO<sub>2</sub>  T °  Curarization (TOF)
33. Which hypnotic (s) did you use at induction for these patients?  
Propofol  Thiopental  Ketamine  Etomidate
34. Which opioid (s) did you use in these patients?  
Fentanyl  Sufentanil  Remifentanil
35. Which muscle relaxant (s) were you using in these patients?  
Rocuronium  Vecuronium  Atracurium  Cisatracurium
36. Which hypnotic (s) used for the maintenance of anesthesia  
Halothane  Isoflurane  Sevoflurane  Propofol
37. What solution (s) did you use for intraoperative vascular filling in these patients?  
Sodium chloride 0.9%  Ringer lactate  Ringer lactate + glucose  Mixed serum
38. Did you register any intraoperative complications? Yes  No
39. If yes, which ones? .....
40. Have you recorded cases of conversion of laparoscopy to laparotomy? Yes  No
41. Did you have to transfuse these patients in per-operative period? Yes  No
- POST-OPERATIVE PERIOD
42. Management of postoperative analgesia  
Paracetamol  Nefopam  Tramadol  NSAIDs  Morphine
43. Other means for postoperative analgesia? (Specify).....
44. Did you have any postoperative complications in these patients? Yes  No
45. If yes, which ones? .....
46. Did you have recourse to intensive care after surgery? Yes  No



47. Did you record any deaths during this coverage? Yes  No
48. If so, when? Intraoperative  Postoperative
49. Do you have a protocol for the perioperative management of sickle cell patients in your hospital? Yes  No

## References

- Makani, J.; Ofori-Acquah, S.F.; Nnodu, O.; Wonkam, A.; Ohene-Frempong, K. Sickle Cell Disease: New Opportunities and Challenges in Africa. *Sci. World J.* **2013**, *2013*, 193252, doi:10.1155/2013/193252.
- Rees, D.C.; Williams, T.N.; Gladwin, M.T. Sickle-cell disease. *Lancet* **2010**, *376*, 2018–2031, doi:10.1016/s0140-6736(10)61029-x.
- Paschal, R.D. Perioperative Management in Sickle Cell Disease. *South. Med. J.* **2016**, *109*, 557–559, doi:10.14423/smj.0000000000000524.
- Schyrer, F.; Dolci, M.; Nydegger, M.; Canellini, G.; Andreu-Ullrich, H.; Joseph, J.; Diezi, M.; Cachat, F.; Rizzi, M.; Renella, R. Perioperative care of children with sickle cell disease: A systematic review and clinical recommendations. *Am. J. Hematol.* **2020**, *95*, 78–96, doi:10.1002/ajh.25626.
- Ndoye, M.D.; Bah, M.D.; Pape, I.N.; Diouf, E.; Kane, O.; Beye, M.; Fall, B.; Ka-Sall, B. Prise en charge périopératoire de la cholécystectomie par voie laparoscopique chez l'enfant drépanocytaire homozygote. *Arch. Pédiatr.* **2008**, *15*, 1393–1397, doi:10.1016/j.arcped.2008.06.012.
- Rachid, S.; Didier, L.J.; Badé, M.A.; Sani, C.M.; Habibou, A. Laparoscopic cholecystectomy in sickle cell patients in Niger. *Pan Afr. Med. J.* **2009**, *3*, 3.
- Développement et Santé—Anesthésie Chez un Patient Drépanocytaire. Available online: <https://devsante.org/articles/anesthesie-chez-un-patient-drpanocytaire> (accessed on 4 July 2020).
- Koshy, M.; Weiner, S.; Miller, S.; Sleeper, L.; Vichinsky, E.; Brown, A.; Khakoo, Y.; Kinney, T. Surgery and anesthesia in sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Diseases. *Blood* **1995**, *86*, 3676–3684, doi:10.1182/blood.v86.10.3676.bloodjournal86103676.
- Martins, R.A.; Soares, R.S.; De Vito, F.B.; Barbosa, V.D.F.; Silva, S.S.; Moraes-Souza, H.; Martins, P.R.J. Cholelithiasis and its complications in sickle cell disease in a university hospital. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* **2017**, *39*, 28–31, doi:10.1016/j.bjh.2016.09.009.
- Labbe, E.; Herbert, D.; Haynes, J. Physicians' Attitude and Practices in Sickle Cell Disease Pain Management. *J. Palliat. Care* **2005**, *21*, 246–251, doi:10.1177/082585970502100403.
- Ratanawongsa, N.; Haywood, C.; Bediako, S.M.; Lattimer, L.; Lanzkron, S.; Hill, P.M.; Powe, N.R.; Beach, M.C. Health care provider attitudes toward patients with acute vaso-occlusive crisis due to sickle cell disease: Development of a scale. *Patient Educ. Couns.* **2009**, *76*, 272–278, doi:10.1016/j.pec.2009.01.007.
- Al-Mulhim, A.S.; Al-Mulhim, A.A. Laparoscopic cholecystectomy in 427 adults with sickle cell disease: A single-center experience. *Surg. Endosc.* **2009**, *23*, 1599–1602, doi:10.1007/s00464-009-0501-8.
- Vichinsky, E.P.; Neumayr, L.D.; Haberkern, C.; Earles, A.N.; Eckman, J.; Koshy, M.; Black, D.M. The Perioperative Complication Rate of Orthopedic Surgery in Sickle Cell Disease: Report of the National Sickle Cell Surgery Study Group. *Am. J. Hematol.* **1999**, *62*, 129–138, [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8652\(199911\)62:3%3C129::AID-AJH1%3E3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8652(199911)62:3%3C129::AID-AJH1%3E3.0.CO;2-J).
- Fall, B.; Sagna, A.; Diop, P.; Faye, E.; Diagne, I.; Dia, A. La cholécystectomie laparoscopique dans la drépanocytose. *Ann. Chir.* **2003**, *128*, 702–705, doi:10.1016/j.anchir.2003.10.013.
- Triki, Z.; Nghe, M.; Shaffii, A.; Nivoche, Y. Complications postopératoires de la cholécystectomie laparoscopique chez l'enfant drépanocytaire homozygote: Expérience d'un hôpital pédiatrique parisien. *Arch. Pédiatr.* **2008**, *15*, 1711–1712, doi:10.1016/j.arcped.2008.08.002.
- Cooper, L.; Seth, R.; Rhodes, E.; Alousi, M.; Sivakumar, B. Free tissue transfer in patients with sickle cell disease: Considerations for multi-disciplinary peri-operative management. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* **2017**, *70*, 12–24, doi:10.1016/j.bjps.2016.10.005.
- Frietsch, T.; Ewen, I.; Waschke, K.F. Anaesthetic care for sickle cell disease. *Eur. J. Anaesthesiol.* **2001**, *18*, 137–150, doi:10.1097/00003643-200103000-00002.
- Muroni, M.; Loi, V.; Lionnet, F.; Girot, R.; Houry, S. Prophylactic laparoscopic cholecystectomy in adult sickle cell disease patients with cholelithiasis: A prospective cohort study. *Int. J. Surg.* **2015**, *22*, 62–66, doi:10.1016/j.ijssu.2015.07.708.
- De'Angelis, N.; Abdalla, S.; Carra, M.C.; Lizzi, V.; Martínez-Pérez, A.; Habibi, A.; Bartolucci, P.; Galactéros, F.; Laurent, A.; Brunetti, F. Low-impact laparoscopic cholecystectomy is associated with decreased postoperative morbidity in patients with sickle cell disease. *Surg. Endosc.* **2017**, *32*, doi:10.1007/s00464-017-5925-y.
- Scarlet, S.; Sweeting, R.S.; Ataga, K.I.; Redding-Lallinger, R.C.; Meyer, A.A. An Interdisciplinary Perioperative Management Protocol for Patients with Sickle Cell Anemia: A Single-Surgeon Experience. *Am. Surg.* **2018**, *84*, 1120–1122, doi:10.1177/000313481808400676.
- Baudin, B. Les hémoglobines normales et pathologiques. *Rev. Francoph. Lab.* **2016**, *2016*, 27–34, doi:10.1016/s1773-035x(16)30126-5.
- Tagny, C.T.; Kouao, M.D.; Touré, H.; Gargouri, J.; Fazul, A.S.; Ouattara, S.; Anani, L.; Othmani, H.; Feteke, L.; Dahourou, H.; et al. Transfusion safety in francophone African countries: An analysis of strategies for the medical selection of blood donors. *Transfusion* **2011**, *52*, 134–143, doi:10.1111/j.1537-2995.2011.03391.x.



23. Mbanya, D.N.; Tayou, C. Blood safety begins with safe donations: Update among blood donors in Yaounde, Cameroon. *Transfus. Med.* **2005**, *15*, 395–399, doi:10.1111/j.1365-3148.2005.00608.x.
24. Walker, I.; Trompeter, S.; Howard, J.; Williams, A.; Bell, R.; Bingham, R.; Banks, M.; Vercueil, A.; Dalay, S.; Whitaker, D.; et al. Guideline on the peri-operative management of patients with sickle cell disease. *Anaesthesia* **2021**, *76*, 805–817, doi:10.1111/anae.15349.
25. I Constant Drépanocytose et Anesthésie. Conférences d'Actualisation 1997, p. 33–55. © 2021 Elsevier, Paris, et SFAR. Available online: [http://jpmis2.free.fr/Divers/SFAR\\_2006/ca97/html/ca97\\_003/97\\_03.htm](http://jpmis2.free.fr/Divers/SFAR_2006/ca97/html/ca97_003/97_03.htm) (accessed on 28 August 2020).
26. Goldsmith, J.C.; Wang, W.C. Preoperative transfusion in patients with sickle-cell disease. *Lancet* **2013**, *381*, 886–888, doi:10.1016/s0140-6736(12)61995-3.
27. Chaussard, M.; Habibi, A.; Lobo, D.; Brunetti, F.; Galacteros, F.; Dhonneur, G.; Plaud, B. Cholécytostomies et syndromes drépanocytaires majeurs: Analyse des pratiques transfusionnelles et complications périopératoires. *Ann. Fr. d'Anesthésie Réanim.* **2013**, *32*, A307, doi:10.1016/j.annfar.2013.07.572.
28. Noizat-Pirenne, F. Particularités immunohématologiques dans les populations africaines et antillaises. Implications transfusionnelles. *Transfus. Clin. Biol.* **2003**, *10*, 185–191, doi:10.1016/s1246-7820(03)00042-9.
29. Makani, J.; Cox, S.; Soka, D.; Komba, A.N.; Oruo, J.; Mwanjemi, H.; Magesa, P.; Rwezaura, S.; Meda, E.; Mgaya, J.; et al. Mortality in Sickle Cell Anemia in Africa: A Prospective Cohort Study in Tanzania. *PLoS ONE* **2011**, *6*, e14699, doi:10.1371/journal.pone.0014699.
30. Bonnard, A.; Masmoudi, M.; Boimond, B.; Capito, C.; Holvoet, L.; Skhiri, A.; El Ghoneimi, A. Acute chest syndrome after laparoscopic splenectomy in children with sickle cell disease: Operative time dependent? *Pediatr. Surg. Int.* **2014**, *30*, 1117–1120, doi:10.1007/s00383-014-3600-0.
31. Firth, P.G.; Head, C.A.; Warltier, D.C. Sickle Cell Disease and Anesthesia. *Anesthesiology* **2004**, *101*, 766–785, doi:10.1097/0000542-200409000-00027.



Article

# Incidence of Post-Operative Complications and Factors Influencing Their Occurrence in Patients with Sickle Cell Disease in a Low-Income Country: A Case Study of Cameroon

Dominique Djomo Tamchom<sup>1,2,3,4,\*</sup>, Charlotte Eposse Ekoube<sup>5,6</sup>, Basile Essola<sup>2,5</sup>, Serge Nga Nomo<sup>7,8</sup>, Fleur Samantha Benghiat<sup>2,9</sup> and Luc Van Obbergh<sup>2,4</sup>

- <sup>1</sup> Faculty of Health Sciences, University of Buea, Buea 63, Cameroon
- <sup>2</sup> Faculty of Medicine, Free University of Brussels, 1070 Brussels, Belgium; basile.essola@ulb.ac.be (B.E.); samantha.benghiat@erasme.ulb.ac.be (F.S.B.); luc.van.obbergh@erasme.ulb.ac.be (L.V.O.)
- <sup>3</sup> Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Douala Gynaeco-Obstetric and Paediatric Hospital, Douala 7072, Cameroon
- <sup>4</sup> Department of Anaesthesiology, Erasme Hospital, 1070 Brussels, Belgium
- <sup>5</sup> Faculty of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Douala, Douala 2701, Cameroon; eekoubec@yahoo.fr
- <sup>6</sup> Sickle Cell Treatment Centre, Laquintinie Hospital, Douala 4035, Cameroon
- <sup>7</sup> Higher Institute of Medical Technology, Yaoundé 188, Cameroon; sergesvivier@yahoo.fr
- <sup>8</sup> Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Essos Hospital Centre, Yaoundé 441, Cameroon
- <sup>9</sup> Department of Haematology, Erasme Hospital, 1070 Brussels, Belgium
- \* Correspondence: domidjomo@yahoo.fr or dominique.djomo.tamchom@ulb.be; Tel.: +237-67466-9260 or +32-465-621894



**Citation:** Djomo Tamchom, D.; Eposse Ekoube, C.; Essola, B.; Nga Nomo, S.; Benghiat, F.S.; Van Obbergh, L. Incidence of Post-Operative Complications and Factors Influencing Their Occurrence in Patients with Sickle Cell Disease in a Low-Income Country: A Case Study of Cameroon. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 780. <https://doi.org/10.3390/jcm11030780>

**Academic Editor:**  
Krzysztof Laudanski

Received: 27 November 2021

Accepted: 25 January 2022

Published: 31 January 2022

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** This study aimed to analyse post-operative complications and possible factors influencing their occurrence in the management of patients with sickle cell disease in a low-income country. We prospectively collected data regarding the management of patients with sickle cell disease requiring anesthesia for surgery in 11 Cameroonian hospitals from 1 May 2019 to 30 April 2021. The data were analysed using descriptive statistics and a binary logistic regression was used to determine the dependence between the variables. A total of 124 patients with sickle cell disease were enrolled; 64 were male and 60 female, giving a sex ratio of 0.93. The rate of post-operative complications was 23.4% (29/124) and the death rate was 3.2% (4/124). The female subjects had more complications than the male subjects  $p < 0.05$ . The number of vaso-occlusive crises experienced per year showed a significant impact on the occurrence of post-operative complications  $p < 0.05$ . Laparoscopic surgery had fewer post-operative complications 5/46 (10.9%) than laparotomy 14/43 (32.5%). The surgical technique for the abdominal procedures had a significant impact on the occurrence of post-operative complications  $p < 0.05$ . The type of surgery ( $p = 0.198$ ) and the anaesthesia technique ( $p = 0.225$ ) did not show a significant impact on the occurrence of post-operative complications. Particular attention should be paid to female patients with sickle cell disease as they are more likely to experience post-operative complications, as well as to the frequency of vaso-occlusive crises, which are also predictive of post-operative complications. Opting for laparoscopic surgery whenever possible would help to reduce post-operative complications.

**Keywords:** patient with sickle cell disease; anaesthesia; surgery; post-operative complications; incidence

## 1. Introduction

Sickle cell (SC) disease is the most common genetic pathology in the world [1]. About 200,000 people are born with this disease each year and the regions with the highest rates are Africa, the Mediterranean, and Asia, where its prevalence is estimated at 2 to 6% of the population [2]. In Cameroon, the prevalence of sickle cell traits is 22.3% and the prevalence

of SS homozygous varies from 1.7% to 9%, depending on the region [3]. Despite the complex pathophysiology and the diverse clinical picture, considerable progress has been made in the understanding and management of sickle cell disease [4]. Thanks to improved neonatal screening and treatment, many patients with sickle cell disease survive to adulthood and present themselves more frequently for surgery [2]. It is in this situation that the anaesthesiologist is concerned, especially since 15 to 30% of patients undergoing surgery suffer from post-operative complications [5–7]. Surgery exposes the sickle cell disease patient to an increased risk of disease-related complications [8], requiring meticulous perioperative clinical care, including adjusted anaesthesia management, which has been widely described. Most of the data are issued from western countries and only a few from the sub-Saharan area, where facilities are limited, even though they represent most of the SC patients undergoing surgery, suggesting that the data issued from the former countries could be biased [7,9,10]. Therefore, this study is crucial as it contributes to the body of research by analysing post-operative complications and possible factors influencing their occurrence in the perioperative management of sickle cell patients in a low-income country.

## 2. Methods

After obtaining the ethical clearances from our Institutional Ethics Committee and the National Ethics Committee for Research for Human Health (CNERSH), we prospectively collected data regarding the management of sickle cell patients requiring anaesthesia for surgery in 11 Cameroonian hospitals from 1 May 2019 to 30 April 2021. The pre-determined data collection sheet was handled by anaesthesiologists working in hospitals (11) classified as levels 1 and 2 (the highest levels of the health pyramid in Cameroon), from the pre-anaesthetic consultation to post-anaesthetic follow-up. Only facilities with at least one fully qualified anaesthesiologist were included, given the limited number of anaesthesiologists practicing throughout the territory, which was about 50 physicians per 25 million inhabitants in 2019. The classification of risk (minor, intermediate, and high) according to the type of surgery was performed and associated with each collection sheet.

All patients with major sickle cell syndrome (referring to more or less severe clinical manifestations, characterised by SS homozygosity and SC composite heterozygosity) admitted to one of the targeted health facilities, who had been under the care of an anaesthesiologist and had undergone surgery, were included in this study. The major sickle cell syndrome combines three main categories of clinical manifestations: chronic haemolytic anaemia; extreme susceptibility to infections; and vaso-occlusive phenomena. It differs from asymptomatic (AS) forms. Those who did not undergo surgery and those who withdrew their consent were excluded.

The characteristics of the patients with sickle cell disease were determined using the patients' medical records or by the patients' reports when records were not available. The post-operative complications that occurred were recorded as well. Post-operative complications were those that occurred between the end of surgery and post-operative discharge or those that required patients to return to the hospital within 15 days of discharge. Mortality was defined perioperatively. We then looked at the factors that could influence the occurrence of these complications in this study population. As already described, the data were collected on a previously determined sheet, and as such, the main variables were: regular treatment with Hydroxyurea, number of vaso-occlusive crises experienced per year, level of risk associated with surgery, pre-operative transfusion, length of hospital stay before surgery, type of surgery, duration of surgery, surgical technique, ASA classification, context of surgery, and type of anaesthesia. We used convenience sampling to obtain a size sample (Figure 1).



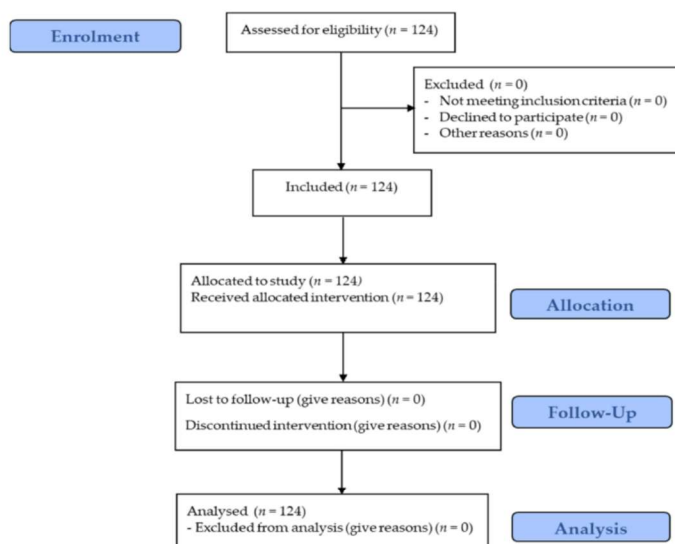


Figure 1. CONSORT 2010 Flow Diagram.

The statistical analysis was performed using IBM SPSS version 23 software (International Business Machines Corporation, New York state, USA). The results were expressed as a percentage number and as an average standard deviation and interval. Binary logistic regression was used to determine the dependence between the variables. The rules of thumb of the binary logistic regression for this study states that significant variables have a significant impact on the occurrence of post-operative complications in a patient with sickle cell and variables that are not significant do not have a significant impact on the occurrence of post-operative complications. A value of  $p < 0.05$  represents a statistically significant dependence at the 5% level.

### 3. Results

A total of 124 patients with sickle cell disease were enrolled; 64 were male and 60 female, giving a sex ratio of 0.93. The rate of post-operative complications was 23.4% (29/124) and the death rate was 3.2% (4/124). The mean age of the population was  $20.5 \pm 7.1$  years, with a minimum and maximum of 5 and 47 years, respectively. The mean number of vaso-occlusive crises experienced per year was  $2.1 \pm 1.1$ , with a minimum and maximum vaso-occlusive crisis of 1 and 5, respectively. The mean length of pre-operative hospital stay was  $2.1 \pm 1.4$  days, with a minimum and maximum of 1–14 days, respectively. The other characteristics of the study population are listed in Table 1.

Considering the type of surgery in our overall study population, the rate of post-operative complications was higher after orthopaedic surgery 9/30 (30%). Those who underwent laparoscopic surgery for abdominal procedures had fewer post-operative complications 5/46 (10.9%) than those who underwent laparotomy 14/43 (32.5%). Patients with sickle cell disease who received locoregional anaesthesia had more post-operative complications 12/41 (29.3%) than those who received general anaesthesia 17/83 (20.5%).

**Table 1.** Characteristics of the study population.

Total Number of Patients = 124	Number (n)	Percentage (%)
Genotype		
SS	112	90
SC	12	10
Usual follow-up		
Follow-up by a haematologist	24	19.3
Follow-up by another physician	44	35.5
On Hydroxyurea	26	21
Pre-operative transfusion	100	80.6
ASA classification		
ASA2	101	81.5
ASA3	23	18.5
Type of anaesthesia		
General anaesthesia	83	67
Loco-regional anaesthesia	41	33
Level of risk associated with surgery		
Intermediate	119	96
High	5	4
Surgical context		
Emergency surgery	17	13.7
Elective surgery	107	86.3
Type of surgery		
Digestive surgery	73	59
Orthopedic surgery	30	24
Obstetrical surgery	16	13
Otolaryngology surgery	5	4
Surgical technique		
laparotomy	43	34.7
Laparoscopy	46	37.1
Others	35	28.2
Post-operative complications recorded		
Fever	16	13
Vaso-occlusive crisis	15	12.1
Acute chest syndrome	3	2.4
Deglobalization with severe anaemia	5	4
Parietal suppuration	5	4
Eclampsia of post-partum	2	1.6

Female subjects had more complications than male subjects  $p < 0.05$ .

The number of vaso-occlusive crises experienced per year showed a significant impact on the occurrence of post-operative complications  $p < 0.05$ .

The length of pre-operative hospital stay ( $p = 1$ ) and pre-operative transfusion ( $p = 0.989$ ) had no impact on the occurrence of post-operative complications.

Emergency surgery ( $p = 0.721$ ) and anaesthesia technique ( $p = 0.225$ ) did not have a significant impact on the occurrence of post-operative complications.

The type of surgery ( $p = 0.198$ ) and the duration of surgery ( $p = 0.194$ ) did not show a significant impact on the occurrence of post-operative complications.

The surgical technique used for the abdominal procedures had a significant impact on the occurrence of post-operative complications ( $p < 0.05$ ).

The data from the logistic regression are presented in Table 2.

Table 2. Logistic regression dependence between the variables.

Variables	Coefficient	E.S	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)
Sex	−1.431 **	0.579	6.104	1	0.013	0.239
On Hydroxyurea	−0.358	0.700	0.262	1	0.609	0.699
Number of VOC per year	0.499 **	0.239	4.373	1	0.037	1.647
ASA classification	0.338	0.792	0.182	1	0.670	1.402
Emergency context	0.291	0.813	0.128	1	0.721	1.338
Length of pre-operative hospital stay	−22.550	40,192.717	0.000	1	1.000	0.000
Pre-operative transfusion	−0.009	0.666	0.000	1	0.989	0.991
Type of surgery	1.873	1.454	1.659	1	0.198	6.507
Surgical technique	1.664 **	0.717	5.391	1	0.020	5.280
Anesthesia technique	−0.819	0.675	1.471	1	0.225	0.441
Duration of surgery	0.027	0.021	1.684	1	0.194	1.028
Constant	17.269	40,192.717	0.000	1	1.000	31,620,578.337
Classification Table	81.5%					
Loglikelihood	108.697					
Cox and Snell R-square	0.190					
Nagelkerke R-square	0.287					
Khi-Square	26.194				0.051	

\*\* are significant at 5%.

#### 4. Discussion

To the best of our knowledge, very few, if any, recent studies have addressed the issue of post-operative complications in patients with sickle cell disease in a diverse population of children and adults simultaneously and for a variety of surgical indications. This study showed that the post-operative complications and their incidences observed in carriers of major sickle cell syndrome in a resource-limited setting were no different from those seen elsewhere. Length of pre-operative hospital stay, pre-operative blood transfusion, emergency context, type of surgery, and type of anaesthesia did not have a significant impact on the occurrence of these complications. However, gender, number of vaso-occlusive crises experienced per year, and surgical technique used influenced the occurrence of post-operative complications.

#### 5. Incidence of Post-Operative Complications in Sickle Cell Patients

The post-operative period is particularly critical, with the highest incidence of complications [11]. The main complications (febrile episodes, haemolysis, vaso-occlusive crisis, thromboembolic accidents, and acute chest syndrome) are characterised by hypoxia, hypothermia, and pain [12,13]. Their incidence varies according to the type of procedure and the medical-surgical team. The treatment is based on adequate hydration, oxygen therapy, broad-purpose antibiotic therapy, or even erythrocyte transfusion. All these complications were observed in our series, independently of the type of surgery performed. The overall incidence of post-operative complications of 23.4% found here is close to that reported by some authors, although most of these authors dealt with only one type of surgery.

In the series of laparoscopic cholecystectomy in sickle-cell-disease adults performed between 1996 and 2006 in Saudi Arabia [14], 31/427 (7.3%) of patients had complications, including 19/31 (4.5%) vaso-occlusive seizures; 8/31 (1.9%) acute chest syndromes; 4/31 (0.9%) cases of superficial infection of the surgical wound; and no deaths. In another series of 42 laparoscopic cholecystectomies performed in Senegal [7] between 1998 and 2002, the overall rate of complications noted was 16.7%, with 3 cases (7.1%) of vaso-occlusive crises; 2 cases (4.7%) of acute chest syndrome; 2 (4.7%) cases of post-operative infection; and no deaths. In 138 orthopaedic procedures performed on 118 patients with sickle cell disease in a multicentre study [15], there was an overall rate of 67% of serious complications, and



sickle cell events (acute chest syndrome or vaso-occlusive crisis) occurred in 17% of cases. Two patients (1.7%) died following surgery. In a series of cholecystectomies in patients with sickle cell disease in Jamaica [16], the mortality rate was 7.4%.

The results observed in these studies are comparable to ours, in which the complications recorded and their proportions are practically the same. However, it should be noted that there were no deaths in the Saudi Arabian and Senegalese cholecystectomy series. In the orthopaedic surgery multicentre series, the death rate was less than half of ours and in the Jamaican cholecystectomy series, the death rate was double ours. As already mentioned, the previous studies focused only on one type of surgery in patients with sickle cell disease. We included different indications for surgery to analyse the influence of this factor on the incidence of post-operative complications in patients with sickle cell disease.

## 6. Elements That Did Not Have a Significant Impact on the Occurrence of Post-Operative Complications

The pre-operative clinical condition of patients with sickle cell disease may require extensive preparation in advance, since these patients are admitted to hospital for elective surgery several days or weeks before the procedure. However, in our study, the length of pre-operative hospital stay was not a predictive factor for the occurrence of post-operative complications, where the maximum observed pre-operative length of stay was 2 weeks. This is in line with the results reported by some authors. A review of a series of patients with sickle cell disease who underwent cholecystectomy between 1978 and 1991 to assess their perioperative management and clinical outcome [17] showed that these patients were pre-operatively prepared over 2 to 8 weeks, and there were no apparent sickle cell-disease-related vaso-occlusive events or late complications.

Although there is currently no consensus on the benefit of pre-operative transfusion for patients with major sickle cell syndrome [18], their anaesthesia preparation frequently includes the transfusion of red blood cells to reduce the risk of morbidity and mortality associated with the procedure [19]. The purpose of blood transfusion in sickle cell disease is to rapidly decrease the proportion of red blood cells containing haemoglobin S, and thus to prevent harmful pathophysiological cascades. In a study conducted in a reference centre for genetic red blood cell diseases [18], on patients with major sickle cell disease syndrome who underwent cholecystectomy between January 2009 and March 2012, there was no difference in complication rates between the transfused and non-transfused groups. In a cohort of paediatric patients with sickle cell disease undergoing abdominal surgery [20], there was no clear association between post-operative complications and transfusion approach or pre-operative haematocrit level. These results are similar to those in our series. Controversy continues regarding whether and when (pre-operatively or post-operatively) patients with sickle cell disease should receive transfusions and which anaesthetic technique (regional or general) confers benefits [2].

The anaesthetic management of patients with sickle cell disease is well defined [4,21]. Compliance with safety rules is essential as in any form of anaesthesia, general or loco-regional. No specific drug protocol is recommended. Our study showed more frequent use of general anaesthesia in these patients. This could be due to the choices and habits of anaesthesiologists, but also to the predominant type of surgery, which was abdominal and, most frequently laparoscopic. However, 13% of the surgeries performed were caesarean sections.

Opinions still vary as to the choice of anaesthetic technique for a parturient with sickle cell disease. Camous et al., in a study to determine the impact of anaesthetic technique on the occurrence of postnatal complications related to sickle cell disease, suggested that general anaesthesia may be associated with post-natal sickle cell complications, even when the severity of the disease has been taken into account [22]. Bakri et al., on the other hand, suggested that spinal anaesthesia may have advantages over general anaesthesia in parturients with sickle cell disease undergoing caesarean section [23]. Loco-regional anaesthesia is of particular interest and could be recommended for caesarean anaesthesia

because providing a sympathetic block leads to vasodilation and increased peripheral microcirculatory flow rates and, thus, probably prevents vaso-occlusive events. Despite this apparent advantage of loco-regional anaesthesia, in our study, we did not observe a statistically significant difference between this anaesthesia technique and general anaesthesia in terms of the occurrence of post-operative complications, regardless of the type of surgery, although the patients who received locoregional anaesthesia had more post-operative complications than those who received general anaesthesia (Figure 2).

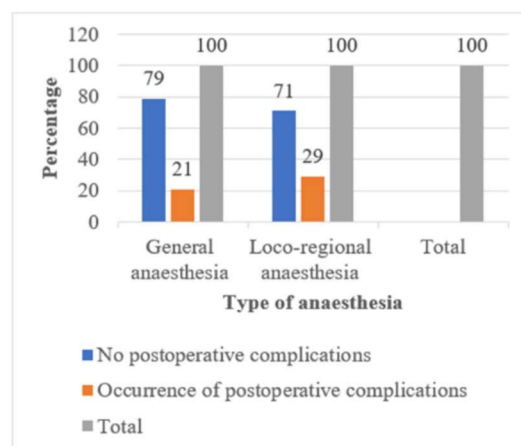


Figure 2. Incidence of post-operative complications according to the type of anaesthesia.

The type of surgery could also be associated with the risk of post-operative complications. Griffin et al. conducted a retrospective study of 54 children undergoing 66 elective surgical procedures without pre-operative blood transfusion, and 10 children undergoing 10 elective procedures with pre-operative blood transfusion, over 16 years [24]. They found that patients who underwent laparotomy, thoracotomy, or tonsillectomy and adenoidectomy had a higher risk of developing post-operative complications. Contrary to this study, in our series, the type of surgery after which there were the most post-operative complications was orthopaedic surgery. There was no significant difference in impact between the type of surgery and the occurrence of post-operative complications.

The perioperative risk for patients with sickle cell disease is thought to be greatly increased in an emergency setting. The urgent nature of the surgery associated with other factors, such as hypoxia, hypothermia, dehydration, acidosis, and pain, increases the incidence of sickling in red blood cells [13]. In a large cohort of paediatric patients (813) with sickle cell disease undergoing abdominal surgery, urgent surgical procedures had almost twice the risk of complications as elective procedures [20]. These results contrast with ours, in which the context of surgical urgency was not predictive of post-operative complications, although the frequency of urgent surgeries was almost similar, with 13.7% in ours and 13% in theirs.

#### 7. Elements That Had a Significant Impact on the Occurrence of Post-Operative Complications

Once the diagnosis of sickle cell disease is made at any time, it is important to organize the modalities of follow-up and management [25], which are focused on hydration, vaccination, pneumococcal antibiotic prophylaxis with penicillin V, systematic supplementation with folic acid, and hydroxycarbamide in case of repeated complications [26,27]. This follow-up could affect the patient's condition before surgery and most likely the occurrence of post-operative complications. A study conducted between January 2009 and March



2012 on patients with sickle cell disease who had undergone cholecystectomy [18] showed that among the factors studied, a history of acute chest syndrome was associated with the occurrence of post-operative complications. In our study, the number of vaso-occlusive crises experienced per year was a significant predictor of the occurrence of post-operative complications. On one hand, this may imply that reducing the frequency of vaso-occlusive crises in patients with sickle cell disease should reduce the occurrence of post-operative complications but, on the other hand, this is also a warning that these patients should be more closely monitored post-operatively.

The surgical technique in our series was associated with post-operative complications, especially for abdominal surgical procedures. Patients who underwent laparoscopic surgery had fewer post-operative complications than those who underwent laparotomy (Figure 3). Laparoscopic surgery, particularly cholecystectomy, is considered a standard operative procedure, especially for gallstone disease (which is common in sickle cell disease). However, although many studies have been published on the benefits and complications of laparoscopic cholecystectomy in lithiasis cholecystitis [9,28–30], the evidence for the safety and efficacy of laparoscopy in the management of cholelithiasis in paediatric patients with sickle cell disease remains limited, and related controversies are unresolved. Moreover, laparoscopic surgery is not yet fully available in sub-Saharan African countries and training programs should be more intensively developed, which is now the case in Douala, Cameroon.

Our study had limitations. The types of surgery were varied in different proportions, and with different levels of risk. This could constitute a bias in the expression of certain characteristics of the less-represented procedures.

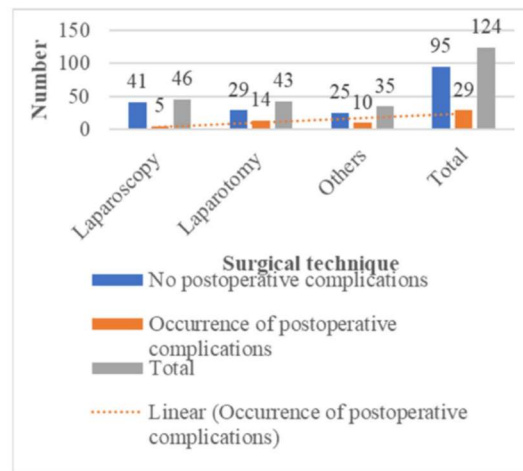


Figure 3. Incidence of post-operative complications according to surgical technique.

### 8. Conclusions

Sickle cell disease causes life-threatening complications in the peri-operative period and is of great interest to the anaesthetist. Although practices in the routine follow-up and perioperative management of sickle cell patients in resource-limited settings differ from those in high-resource settings, the incidence of post-operative complications and the complications encountered are not significantly different. Particular attention should be paid to female patients with sickle cell disease as they are more likely to experience post-operative complications, as well as to the frequency of vaso-occlusive crises, which are also predictive of post-operative complications. Pre-operative blood transfusion alone is not sufficient to reduce the occurrence of post-operative complications. Better management

of sickle cell disease outside the acute phases, combined with the choice of laparoscopy as far as possible during abdominal surgical procedures, would make it possible to reduce the occurrence of post-operative complications.

**Author Contributions:** All authors were involved in the preparation of this manuscript. Conceptualization and writing—original draft preparation: D.D.T., L.V.O. and F.S.B.; methodology: D.D.T., C.E.E. and L.V.O.; investigations: D.D.T., C.E.E., S.N.N. and B.E.; data curation: D.D.T. and B.E.; formal analysis: D.D.T. and S.N.N.; writing—original draft: D.D.T. and L.V.O.; supervision: L.V.O. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research was funded by the Belgian government via “Académie de Recherche et d’Enseignement Supérieur (ARES) de l’Université Libre de Bruxelles (ULB)”, grant ref. « ARES-PFS2016Cameroon » to J.S.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Ethics Committee of the Gynaecologic-Obstetric and Pediatric Hospital of Douala (N°2019/0010/HGOPED/DG/CEI) and, the National Ethics Committee for Research for Human Health (CNERSH) N° 2019/10/1196/CE/CNERSH/SP.

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

**Acknowledgments:** The authors gratefully support all the anaesthesiologists of Cameroon, as well as all the authorities involved in this study.

**Conflicts of Interest:** The corresponding author confirms on behalf of all the authors that there have been no involvements that might raise the question of bias in the work reported or in the conclusions, implications, or opinions stated.

## References

1. [Sickle Cell Disease International Organization (SCDIO)]—PubMed. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21520648/> (accessed on 6 July 2021).
2. Khurmi, N.; Gorlin, A.; Misra, L. Perioperative Considerations for Patients with Sickle Cell Disease: A Narrative Review. *Can. J. Anesth.* **2017**, *64*, 860–869. [CrossRef] [PubMed]
3. Awa, H.M.; Dongmo, F.; Um, S.N.; Fonkwo, V.M.; Yanda, A.A.; Nlend, A.E.N.; Ndombo, P.O.K.; Tchokoteu, P.F. Aspects Épidémiologiques, Cliniques et Thérapeutiques des Crises Vaso-Occlusives chez les Enfants Drépanocytaires en Milieu Hospitalier à Yaoundé. *Health Sci. Dis.* **2017**, *18*, 89–97.
4. Firth, P.G.; Head, C.A.; Warltier, D.C. Sickle Cell Disease and Anesthesia. *Anesthesiology* **2004**, *101*, 766–785. [CrossRef]
5. Buck, J.; Casbard, A.; Llewelyn, C.; Johnson, T.; Davies, S.; Williamson, L. Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease: A Survey of Practice in England. *Eur. J. Haematol.* **2005**, *75*, 14–21. [CrossRef]
6. Muroni, M.; Loi, V.; Lionnet, F.; Girot, R.; Houry, S. Prophylactic Laparoscopic Cholecystectomy in Adult Sickle Cell Disease Patients with Cholelithiasis: A Prospective Cohort Study. *Int. J. Surg.* **2015**, *22*, 62–66. [CrossRef]
7. Fall, B.; Sagna, A.; Diop, P.S.; Faye, E.A.B.; Diagne, I.; Dia, A. La cholécystectomie laparoscopique dans la drépanocytose. *Ann. De Chir.* **2003**, *128*, 702–705. [CrossRef]
8. Dulvadestin, P.; Gilton, A.; Hernigou, P.; Marty, J. The Onset Time of Atracurium Is Prolonged in Patients with Sickle Cell Disease. *Anesth. Analg.* **2008**, *107*, 113–116. [CrossRef] [PubMed]
9. Rachid, S.; Didier, L.J.; Badé, M.A.; Sani, C.M.; Habibou, A. Laparoscopic Cholecystectomy in Sickle Cell Patients in Niger. *Pan Afr. Med. J.* **2009**, *3*, 19. [PubMed]
10. Badejo, O.; Idowu, O.; Balogun, J.; Shokunbi, W.; Amanor-Boadu, S.; Shokunbi, M. Outcome of Cranial Surgery in Nigerian Patients with Hemoglobinopathies: A Retrospective Study. *Surg. Neurol. Int.* **2019**, *10*, 16. [CrossRef] [PubMed]
11. I Constant Drépanocytose et Anesthésie. *Conférences d’actualisation 1997*; Elsevier: Paris, France, 1997; pp. 33–55. Available online: [http://jpmis2.free.fr/Divers/SFAR\\_2006/ca97/html/ca97\\_003/97\\_03.htm](http://jpmis2.free.fr/Divers/SFAR_2006/ca97/html/ca97_003/97_03.htm) (accessed on 28 August 2020).
12. Al-Mulhim, A.S.; Al-Mulhim, F.M.; Al-Suwayygh, A.A. The Role of Laparoscopic Cholecystectomy in the Management of Acute Cholecystitis in Patients with Sickle Cell Disease. *Am. J. Surg.* **2002**, *183*, 668–672. [CrossRef]
13. Al-Mulhim, A.S.; Al-Mulhim, A.A. Laparoscopic Cholecystectomy in 427 Adults with Sickle Cell Disease: A Single-Center Experience. *Surg. Endosc.* **2009**, *23*, 1599–1602. [CrossRef]
14. Vichinsky, E.P.; Neumayr, L.D.; Haberkern, C.; Earles, A.N.; Eckman, J.; Koshy, M.; Black, D.M. The Perioperative Complication Rate of Orthopedic Surgery in Sickle Cell Disease: Report of the National Sickle Cell Surgery Study Group. *Am. J. Hematol.* **1999**, *62*, 129–138. [CrossRef]
15. Leake, P.-A.; Reid, M.; Plummer, J. A Case Series of Cholecystectomy in Jamaican Sickle Cell Disease Patients—The Need for a New Strategy. *Ann. Med. Surg.* **2017**, *15*, 37–42. [CrossRef]

16. Bhattacharyya, N.; Wayne, A.S.; Kevy, S.V.; Shamberger, R.C. Perioperative Management for Cholecystectomy in Sickle Cell Disease. *J. Pediatric Surg.* **1993**, *28*, 72–75. [[CrossRef](#)]
17. Chaussard, M.; Habibi, A.; Lobo, D.; Brunetti, F.; Galacteros, F.; Dhonneur, G.; Plaud, B. Cholécystotomies et syndromes drépanocytaires majeurs: Analyse des pratiques transfusionnelles et complications périopératoires. *Ann. Françaises D'anesthésie Réanimation* **2013**, *32*, A307. [[CrossRef](#)]
18. Goldsmith, J.C.; Wang, W.C. Preoperative Transfusion in Patients with Sickle-Cell Disease. *Lancet* **2013**, *381*, 886–888. [[CrossRef](#)]
19. Snyder, C.W.; Bludevich, B.M.; Gonzalez, R.; Danielson, P.D.; Chandler, N.M. Risk Factors for Complications after Abdominal Surgery in Children with Sickle Cell Disease. *J. Pediatric Surg.* **2021**, *56*, 711–716. [[CrossRef](#)]
20. Goodwin, S.R.; Haberkern, C.; Crawford, M.; Lerman, J.; Mancuso, T.; Yaster, M. Sickle Cell and Anesthesia: Do Not Abandon Well-Established Practices without Evidence. *Anesthesiology* **2005**, *103*, 205. [[CrossRef](#)]
21. Camous, J.; N'da, A.; Etienne-Julan, M.; Stéphan, F. Anesthetic Management of Pregnant Women with Sickle Cell Disease—Effect on Postnatal Sickling Complications. *Can. J. Anesth.* **2008**, *55*, 276–283. [[CrossRef](#)]
22. Bakri, M.H.; Ismail, E.A.; Ghanem, G.; Shokry, M. Spinal versus General Anesthesia for Cesarean Section in Patients with Sickle Cell Anemia. *Korean J. Anesth.* **2015**, *68*, 469–475. [[CrossRef](#)]
23. Griffin, T.C.; Buchanan, G.R. Elective Surgery in Children with Sickle Cell Disease without Preoperative Blood Transfusion. *J. Pediatric Surg.* **1993**, *28*, 681–685. [[CrossRef](#)]
24. Steinberg, M.H. Management of Sickle Cell Disease. *N. Engl. J. Med.* **1999**, *340*, 1021–1030. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Mabilia-Babela, J. Le devenir des enfants atteints de drépanocytose homozygote traités par hydroxyurée à Brazzaville (Congo). *Bull. Soc. Pathol. Exot.* **2019**, *112*, 206–212. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Brawley, O.W. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Hydroxyurea Treatment for Sickle Cell Disease. *Ann. Intern Med.* **2008**, *148*, 932. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Al-Mulhim, A.S.; Alshehri, M.H. Laparoscopic Cholecystectomy in Adult Patients With Sickle Cell Disease. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutaneous Tech.* **2012**, *22*, 454–458. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Bonatsos, G.; Birbas, K.; Toutouzas, K.; Durakis, N. Laparoscopic Cholecystectomy in Adults with Sickle Cell Disease. *Surg. Endosc.* **2001**, *15*, 816–819. [[CrossRef](#)]
29. Currò, G.; Iapichino, G.; Lorenzini, C.; Palmeri, R.; Cucinotta, E. Laparoscopic Cholecystectomy in Children with Chronic Hemolytic Anemia: Is the Outcome Related to the Timing of the Procedure? *Surg. Endosc.* **2006**, *20*, 252–255. [[CrossRef](#)]
30. Al Talhi, Y.; Shirah, B.H.; Altowairqi, M.; Yousef, Y. Laparoscopic Cholecystectomy for Cholelithiasis in Children with Sickle Cell Disease. *Clin. J. Gastroenterol.* **2017**, *10*, 320–326. [[CrossRef](#)]





Contents lists available at ScienceDirect

## Anaesthesia Critical Care &amp; Pain Medicine

journal homepage: [www.elsevier.com](http://www.elsevier.com)

Original Article

## Pharmacodynamics of rocuronium in sickle cell patients

Dominique Djomo Tamchom<sup>a,d,g,k,\*</sup>, Basile Essola<sup>j,k</sup>, Aristide Kuitchet<sup>h</sup>,  
Raymond Ndikontar<sup>c,i</sup>, Serge Nga Nomo<sup>b</sup>, Samantha Benghiat<sup>f,k</sup>, Panayota Kapessidou<sup>e,k</sup>,  
Michel Baurain<sup>d,k</sup>, Luc Van Obbergh<sup>d,k</sup>

<sup>a</sup> Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Douala Gynaeco-Obstetric and Paediatric Hospital, Douala, Cameroon<sup>b</sup> Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Essos Hospital Centre – Yaoundé, Cameroon<sup>c</sup> Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Yaoundé Gynaeco-Obstetric and Paediatric Hospital, Yaoundé, Cameroon<sup>d</sup> Department of Anaesthesiology, Erasme Hospital, Brussels, Belgium<sup>e</sup> Department of Anaesthesiology, Saint Pierre University Hospital Centre, Brussels, Belgium<sup>f</sup> Department of Haematology, Erasme Hospital, Brussels, Belgium<sup>g</sup> Faculty of Health Sciences, University of Buea, Cameroon<sup>h</sup> Faculty of Medicine and Biomedical Sciences, University of Ngaoundéré, Cameroon<sup>i</sup> Faculty of Medicine and Biomedical Sciences, University of Yaoundé, Cameroon<sup>j</sup> Faculty of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Douala, Cameroon<sup>k</sup> Faculty of Medicine, Free University of Brussels, Belgium

## ARTICLE INFO

Article history:  
Available online

Keywords:  
Anaesthesia  
Pharmacodynamics  
Rocuronium  
Laparoscopic surgery  
Sickle cell-disease

## ABSTRACT

**Background:** Sickle cell disease is the most widespread genetic disease in the world. The chronic organ damage due to this disease could lead to variability of responses to the anaesthetic drugs. We analysed the pharmacodynamics response of rocuronium to sickle cell patients.

**Methods:** We observed and compared the onset time and clinical duration (time to recovery first twitch) of 0.6 mg kg<sup>-1</sup> of rocuronium using a TOFscan<sup>®</sup> monitor, as well as the time before the first incremental dose (time to recovery second twitch), in a group of 22 homozygous sickle cell patients and a group of 23 controls, all programmed for laparoscopic surgical procedures.

**Results:** The onset time of rocuronium was longer in sickle cell patients [mean ± SD (extremes)], [6.3 ± 2.1 (1.8–10) min] than in the control group [2.5 ± 0.6 (1.4–3.5) min] ( $P < 0.01$ ). The clinical duration was shorter in sickle cell patients [19.2 ± 7.1 (13–41) min] when compared to the control group [28.9 ± 6.9 (21–48) min] ( $P < 0.01$ ). The time before the first incremental dose was shorter in the sickle cell patients group [27.7 ± 7.9 (19–49) min] compared to the control group [39.9 ± 8.7 (30–56) min] ( $P < 0.01$ ).

**Conclusion:** The onset time of rocuronium was significantly longer with a shorter duration of action in patients with sickle cell disease versus the general population.

© 2021 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar).

## Introduction

Sickle cell disease is a chronic hereditary haemoglobinopathy affecting red blood cells. It is the most common genetic disease in the world with predominance in sub-Saharan Africa. Neonates (0.5–2%) present the homozygous form associated with clinical consequences [1]. Sickle cell patients are more prone to undergo surgery during their lifespan than general population, due to the type of chronic complications of this disease [2,3]. They may also have different pharmacological responses to anaesthetic drugs;

especially with atracurium [4]. These pharmacological modifications observed in this group of patients could be due to several pathological alterations, such as microcirculation abnormalities, chronic anaemia, progressive renal failure, or altered hepatic and cardiovascular functions [4]; sickle cell disease can be considered a multisystem disease that affects almost all organs [5]. The impact of these potential modifications could be a readjustment of the doses administered of the different classes of drugs concerned and more rigorous monitoring of their use. Neuromuscular blockers are often used, especially in laparoscopic surgery that required deep muscle relaxation. We hypothesised that the onset time and duration of action of neuromuscular blockers in patients with sickle cell disease are altered compared to the general population.

\* Corresponding author at: Route de Lennik, 1070 Brussels, Belgium.  
E-mail address: [dominique.djomo.tamchom@ulb.be](mailto:dominique.djomo.tamchom@ulb.be) (D. Djomo Tamchom).

Given that rocuronium is a muscle relaxant becoming widely available in developing countries, we therefore studied the pharmacodynamic response of patients with sickle cell disease to anaesthetic induction dose of rocuronium, compared to non-sickle cell disease patients.

**Materials and methods**

*Study population and procedures*

After approval from our institutional ethical committees for research in each of the four hospitals, as well as the National Committee for Ethics in Research for Human Health, we carried out a comparative, prospective and multicentric study conducted in four hospitals in Cameroon over a period of 18 months, from March 2019 to September 2020. After informed and signed consent, patients were divided in two groups; group SC (n = 22) made of homozygous patients with sickle cell disease, and control group (Group C) (n = 23) that were composed of patients with American Society of Anesthesiologists physical status (ASA-PS) classification 1 or 2. Laparoscopic surgical procedure was scheduled for cholecystectomy, appendicectomy or splenectomy. Neuromuscular block was monitored after induction of anaesthesia using a TOFscan® (IDMED – France) (Fig. 1).

The exclusion criteria were: age less than 18 and greater than 55 years, pregnancy, emergency surgery or surgery within the 12 h following admission to the ward, predicted difficult ventilation or intubation, body mass index (BMI) greater than 30 kg/m<sup>2</sup>, muscular disease, liver disease, and in group C, chronic renal disease and ASA 3 patients.

Demographic variables (sex, age, weight and body mass index), biological data (haemoglobin levels, haematocrit) were recorded. Estimated glomerular filtration rate (GFR) was calculated using the chronic kidney disease-epidemiology collaboration (CKD-EPI) formula. Renal hyperfiltration observed in sickle cell patients' results in an overestimation of GFR values. This formula has both the lowest bias and the best precision for the estimation of GFR, and is therefore the most suitable equation for adult sickle cell patients [6].

*Sampling techniques*

Our sample size was determined according to a French study. We have assumed that a difference of 30 s on onset time would be clinically relevant, and a standard deviation of 36 s as shown by this previous study [4]. We then found that 23 patients per group would detect this difference with a significance of *P* < 0.05 and a power of 0.8.

*Perioperative management*

The main investigator was present on site during the different interventions for data collection.

In Group SC, all patients with haemoglobin levels lower than 9 g dl<sup>-1</sup> received a single blood transfusion preoperatively, and rehydration at 75 ml kg<sup>-1</sup> body weight was started 72 h before the operation, up to 2 h previous surgery. This hydration was done by oral route with drinking water and or by intravenous route with normal saline or lactated Ringer. Induction of anaesthesia was performed with sufentanil 0.2 µg kg<sup>-1</sup>, propofol 2 mg kg<sup>-1</sup> and rocuronium 0.6 mg kg<sup>-1</sup>. A supplementary dose of 0.5 mg kg<sup>-1</sup> of propofol was administered before tracheal intubation. Tracheal intubation was performed upon complete disappearance of all four responses to train-of-four stimulation (TOF), as we could only monitor the adductor pollicis, which has a slower onset of neuromuscular blockade than the diaphragm [7]. Tracheal intubation conditions were assessed by an independent observer who did not have access to the neuromuscular block monitoring parameters. The tracheal intubation conditions were graded using the Copenhagen Consensus Score (CSS) [8], they were defined as clinically acceptable when the score was excellent or good and clinically unacceptable when the score was poor. Maintenance of anaesthesia was done with sevoflurane. Controlled ventilation was adjusted to maintain the end tidal CO<sub>2</sub> between 4.6 and 5 kPa. Body temperature was maintained as close to 36 °C as possible with warming blankets (Fig. 2).

*Monitoring of neuromuscular blockade and muscle relaxation data collection*

We referred to the good clinical practices as described elsewhere [9]. TOF stimulations were performed at a frequency of 2 Hz for 1.5 s, repeated every 15 s, and with a stimulation duration of 200 µs. TOFscan was set to automatic mode and was checked continuously by the main investigator. The resultant contraction of the adductor pollicis was recorded with a piezoelectric sensor worn between the thumb and index finger, leaving the thumb free to move; the second, third, fourth and fifth fingers were then immobilised to avoid any influence on the thumb movements during the response stimulation. The response was displayed on the TOFscan screen and manually translated on a manuscript-recording sheet. After obtaining a stable response for at least 2 min, the first bolus dose of rocuronium (0.6 mg kg<sup>-1</sup>) was administered intravenous (IV) and a stopwatch started. The onset time was considered as the time interval between the administration of the first IV bolus of rocuronium and the appearance of the maximum block (complete disappearance of the four evoked responses to TOF stimulation). The clinical

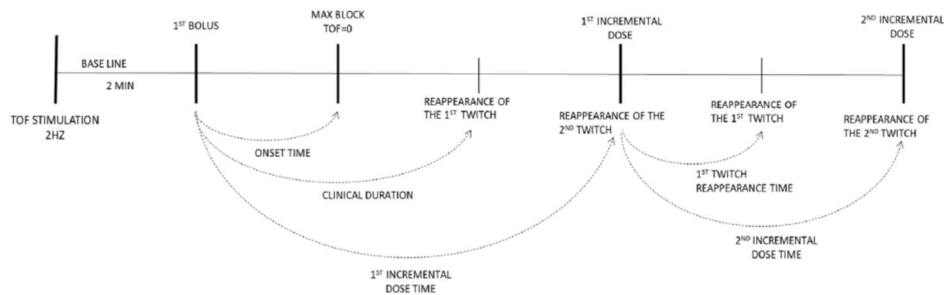


Fig. 1. Illustration of muscle relaxant data collection.



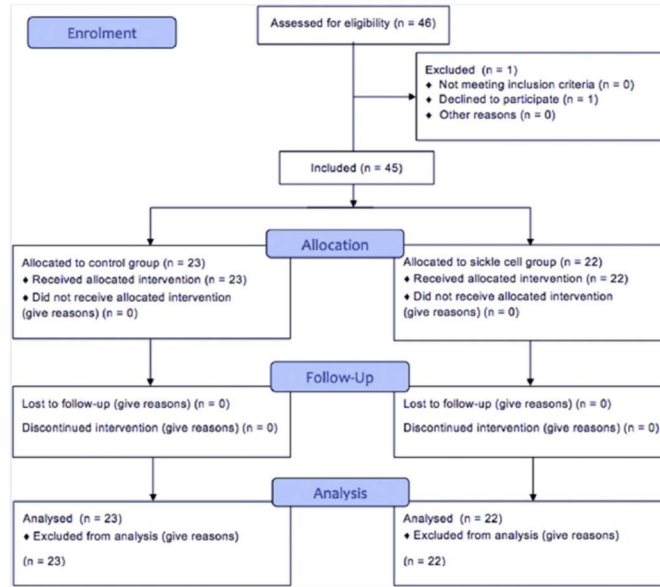


Fig. 2. CONSORT 2010 flow diagram.

duration was the time interval recorded between this first bolus and the reappearance of the first twitch of the TOF stimulation. An incremental dose of rocuronium corresponding to the quarter of the first bolus dose ( $0.15 \text{ mg kg}^{-1}$ ) was given soon after the appearance of the second twitch of the TOF stimulation. The time between the first bolus and the first incremental dose was called first incremental dose time. The time elapsed between the injection of this first incremental dose and the reappearance of the first and second twitch was also recorded and named respectively first twitch reappearance time and second incremental dose time.

Statistical analysis

Our primary study end-point was the onset time of rocuronium after an induction dose in sickle cell patients and in non-sickle cell patients. Data were recorded manually on a pre-established sheet, and later transferred to a Microsoft Excel sheet. Analysis was performed using IBM SPSS Version 23 software. The results are expressed as means  $\pm$  standard deviations and extremes. Statistical

analysis was done using the Student's *t* test,  $P < 0.05$  representing a statistically significant difference.

Results

Characteristics of patients are listed in Table 1. In Group SC (patients with sickle cell disease), due to practical considerations, 2 patients were intubated at the 10<sup>th</sup> min after administration of rocuronium despite one mild remaining TOF response. Their onset time of action was therefore fixed at 10 min. The mean age of patients with sickle cell disease [ $23.91 \pm 6.63$  (19–47) years] was lower than those of control patients [ $27.61 \pm 5.2$  (20–41) years], and was not clinically relevant ( $P = 0.043$ ). Haemoglobin and haematocrit were also lower in the Group SC probably due to the underlying disease and the Body Mass Index. The GFR was higher in Group SC [ $164.49 \pm 49.97$  (71.85–231.16)  $\text{ml min}^{-1} 1.73 \text{ m}^2$ ] versus in Group C [ $117.21 \pm 20.46$  (80.49–145.4) ( $\text{ml min}^{-1} 1.73 \text{ m}^2$ )] ( $P < 0.001$ ). There was no statistically significant difference in the duration of surgery in both groups.

Table 1 Demographics and biologicals data.

	Group SC	Group C	P value
Number of patients	22	23	
Sex (male/female)	12 (54.5%)/10 (45.6%)	15 (65.2%)/8 (34.8%)	
Age (years)	$23.9 \pm 6.6$ (19–47)	$27.6 \pm 5.2$ (20–41)	0.043**
Weight (kg)	$43.6 \pm 9$ (33–62)	$69.5 \pm 9.8$ (48–84)	0.000***
Height (m)	$1.5 \pm 0.1$ (1.1–1.7)	$1.71 \pm 0.5$ (1.6–1.8)	0.000***
Body mass index ( $\text{kg m}^{-2}$ )	$17.3 \pm 2.7$ (12.5–21.8)	$23.7 \pm 3.3$ (18.5–28.7)	0.000***
Haemoglobin ( $\text{g dl}^{-1}$ )	$6.9 \pm 1.1$ (5.4–8.9)	$11.9 \pm 1.1$ (10.1–14.3)	0.000***
Haematocrit (%)	$21 \pm 3.1$ (15.8–27.2)	$35.6 \pm 3.2$ (31.6–44)	0.000***
GFR ( $\text{ml min}^{-1} 1.73 \text{ m}^2$ )	$164.5 \pm 50$ (71.8–231.2)	$117.2 \pm 20.4$ (80.5–145.4)	0.000***

Mean  $\pm$  standard deviation (minimum–maximum); \*\*\* and \*\* are significant at 1% and 5% respectively; Student's *t* test.

**Table 2**  
Types and duration of surgeries.

	Group SC		Group C		P value
Duration of surgeries (min)	71.8 ± 21 (43–120)		67.8 ± 17.3 (49–110)		0.493
Type of surgery	Number	Percentage	Number	Percentage	
Cholecystectomy	16	72.8	14	60.9	
Appendectomy	3	13.6	9	39.1	
Splenectomy	3	13.6	0	0	
Total	22	100	23	100	

Mean ± standard deviation (minimum–maximum); Student's t test.

The types of surgery carried out as well as their frequencies are summarised recorded in Table 2.

The neuromuscular blockade agent monitoring data are shown in Table 3.

Intubation conditions were clinically acceptable in both groups, as they were scored as excellent or good, according to the Copenhagen Scores. The onset time of rocuronium was longer in the Group SC [6.3 ± 2.1 (1.8–10) min] than in the Group C [2.5 ± 0.6 (1.4–3.5) min] ( $P < 0.001$ ). The clinical duration was however shorter in the Group SC [19.2 ± 7.1 (13–41) min] when compared to the Group C [28.9 ± 6.9 (21–48) min] ( $P < 0.001$ ). The time before the first incremental dose of rocuronium was shorter in the Group SC [27.68 ± 7.98 (19–49) min] compared to the Group C [39.91 ± 8.71 (30–56) min] ( $P < 0.001$ ). After administration of the first incremental dose of rocuronium, the time to reappearance of the first twitch of the TOF was not different in both groups. However, the time before the second incremental dose was shorter in the Group SC [32.64 ± 9.38 (17–53) min] compared to the Group C [41.48 ± 9.00 (30–56) min] ( $P = 0.002$ ).

## Discussion

In this prospective, observational study, we found that patients with sickle cell disease had a longer onset time and a shorter duration of action when compared to patients that did not have sickle cell disease after rocuronium administration.

The time between the first incremental dose and the reappearance of the second twitch of the TOF stimulation is also shorter in patients with sickle cell disease. However, when muscle relaxation is monitored, clinical conditions at the time of intubation are identical in both groups; they are either good or excellent.

These findings have major clinical importance because neuromuscular blockers are used either for intubation or muscle relaxation during elective or urgent surgeries of patients with sickle cell disease (Rapid Sequence Induction).

Rocuronium bromide is a non-depolarising mono quaternary steroidal muscle relaxant with a rapid onset and a short to intermediate duration of action [10]. It is mainly eliminated by the

liver uptake and biliary excretion, kidney being only responsible for 10% of the excretion [11]. The longer onset time for rocuronium found in our study is in agreement with the results published by others studies [4] using atracurium. According to these authors, the two major factors driving the duration of onset time of muscle relaxant are the cardiac output and the muscle blood flow. Although these two characteristics are obviously modified in SC patients; increased cardiac output is usually observed [12,13], and increased in our study by preoperative hyperhydration during the 72 h prior to surgery, which could decrease the onset time. It cannot therefore be taken into account to explain the results. An impairment of the microcirculatory circulation is described in sickle cell disease. A possible reduction in muscle blood flow is however described and might be one part of the explanation. One study conducted by Audibert et al. [14] has shown that rocuronium was more influenced by the blood flow variation than other muscle relaxants with a longer onset. If we compare our results with those described when using atracurium [4], we both find a nearly twofold increase in the onset time that seems to modify all classes of neuromuscular blockers.

Several authors also described that non-circulatory factors should be taken into account when studying the onset of action [15,16]. In our study, we carefully matched the two groups to avoid possible bias other than the presence of sickle cell disease, even a racial difference is impossible, which was not the case in the previous study [4]. A significant difference in average age (27.6 versus 23.9 years) was found, although age may influence the onset of muscle relaxant, this was found for much older patients and cannot be considered in our study.

Despite this careful design, several clinical or biochemical significant differences related to SC were observed and may account for the pharmacodynamic differences observed, especially the reduced BMI and haematocrit. The first one most probably reflects a chronic malnutrition and chronic inflammatory state. Low BMI seems to be more frequent in low income countries or in African Americans than in the other populations as described by several studies or review [17,18]. The prolonged onset time observed in malnourished patients has already been described earlier [19]. The extremely low sickle cell BMI values in the present

**Table 3**  
Pharmacodynamic data and intubation conditions.

	Group SC	Group C	P value
Copenhagen score (good/excellent)	7 (31.81%)/15 (68.19%)	10 (43.47%)/13 (56.63%)	0.432
Onset time of action (min)	6.3 ± 2.1 (1.8–10)	2.5 ± 0.6 (1.4–3.5)	0.000***
Clinical duration (min)	19.2 ± 7.1 (13–41)	28.9 ± 6.9 (21–48)	0.000***
1 <sup>st</sup> incremental dose time (min)	27.7 ± 7.9 (19–49)	39.9 ± 8.7 (30–56)	0.000***
1 <sup>st</sup> twitch reappearance time (min)	18.8 ± 6.2 (13–43)	23.1 ± 8.7 (12–41)	0.064
2 <sup>nd</sup> incremental dose time (min)	32.6 ± 9.4 (17–53)	41.5 ± 9 (30–56)	0.002**

Mean ± standard deviation (minimum–maximum); \*\*\* and \*\* are significant at 1% and 5% respectively; Student's t test.



study strongly suggest that a nutritional deficiency may well have been present in these individuals. Thus, the delayed onset times and reduced duration of paralysis observed in the SC group may not be related to any unique aspect of the biology of sickle cell disease, but rather are what might be expected in any patient of reduced body mass relative to ideal body weight. While there is abundant literature exploring the issue of muscle relaxant dosing in obese patients (should one use actual or ideal body weight in calculating dosage), here is very little information to be found on dosing requirements in the cachectic or underweight individual. Some of the authors found in adult female patients with a BMI in the range of 15–30, the duration of action of rocuronium increases with BMI when the drug is administered on the basis of mg per actual kg body weight [20]. Similarly, others found the duration of action of vecuronium increased when the body weight expressed as percentage of ideal bodyweight was plotted against the duration of action of the induction dose of the drug [21]. In the study by Dulvadestin et al. [4] who compared the onset times and duration of action of atracurium in SC subjects vs. a control group, the patient demographics in the two groups were rather similar (control group BMI 24.6 vs. 22.7 in the SC group). While the authors did observe delayed onset in SC individuals, the durations of action in the two groups were not significantly different. However, one could wonder referring to our study, if the low BMI might not be one of the reasons of the shorter duration of action observed in the SC group. Finally, the prolongation of the onset of action of rocuronium would be due to a possible modification of the sites of action in sickle cell patients as the polymerisation of haemoglobin S and hypoxia-reperfusion phenomena observed in sickle cell patients are thought to lead to the production of free radicals responsible for chronic and systemic oxidative stress, chronic inflammation that could affect sensibility of muscle receptors [22–25].

The shorter duration of action was shown by the fact that the time to observe the reappearance of the muscle responses was not described when atracurium was used in patients with sickle cell disease. As already described by Donati [26], the two main factors driving the recovery of the muscle function are the distribution of the drug in the peripheral compartment and the elimination of the relaxant. The clinical duration of action and the time to recovery were significantly shorter in patients with sickle cell disease than in patients in the control group. This shorter duration of action in patients with sickle cell disease in our series could be explained by their glomerular filtration rate [27–29]. Glomerular hyperfiltration could lead to a rapid elimination of certain drugs with kidney metabolism such as steroid neuromuscular blockers. In addition, atracurium, which is eliminated by the Hofmann route, had an almost identical duration of action in patients with sickle cell and non-sickle cell disease [4]. Secondary, the low muscle mass observed in the SC group could justify a higher free plasma fraction during the action of rocuronium and therefore its faster elimination and shorter duration of action.

Duration of action of a drug is roughly proportional to its degree of binding to blood proteins. The analysis of the protein binding *in vitro* of a few neuromuscular blockers on blood donations from adult ASA1 subjects made it possible to observe a free plasma fraction of 54% for rocuronium [30]. The marked proteinuria in sickle cell patients due to renal damage [27–29], could also justify a lower protein binding of the neuromuscular blockers. This would lead to an increase in the free fraction of rocuronium and therefore to a shorter duration of action.

The clinical conditions at the time of intubation assessed in the present study by the Copenhagen score were acceptable in both groups. This is in contrast with the previous study using atracurium, where these conditions were not acceptable in the SC group [4]. This difference in results could be explained by the

differences in the method as we were waiting for a complete disappearance of the TOF and the others authors who had a fixed time of intubation (3 min) despite the fact that their patients with sickle cell disease were not fully paralysed. A dose of 0.60 mg kg<sup>-1</sup> (2 times the ED95 under balanced anaesthesia) of rocuronium bromide, administered to adults, gives excellent conditions for a tracheal intubation started 60–70 s after its administration [31]. At this same dose, neuromuscular block compatible with any type of surgery is obtained in 2 minutes. This agrees with our findings recorded in the control group.

Although we have mentioned probable aetiologies that may explain our observations, these aspects mentioned here are still unknown in patients with sickle cell disease. A clinical study comparing of the ED50/95 of rocuronium in patients with sickle cell disease *versus* patients without sickle cell disease may provide a better description of the mechanisms underlying the differences.

Our study had limitations. Although sickle cell patients may have a high cardiac output when they are awake, partially due to anaemia, one might wonder if this is still the case after induction of anaesthesia with propofol. We thought that plasma protein levels of all patients could have given more information on the level of binding of neuromuscular block in sickle cell patients. Acute phase plasma proteins are increased in inflammatory states and may increase the binding of neuromuscular blocking drugs. This is very likely to be a factor in fast recovery from neuromuscular blockade in sickle cell patients. We have not considered plotting GFR against one of the recovery parameters. Except factors mentioned by others authors [4] to explain these pharmacodynamic differences observed with muscle relaxant in sickle cell patients, it would also have been important to carry out a pharmacokinetic study which would have perhaps allow us to better understand these differences.

## Conclusions

The average onset time of rocuronium of 2 minutes in the general population was found to be significantly longer with a shorter duration of action in patients with sickle cell disease. The use of quantitative neuromuscular block monitoring during anaesthetic induction helped guide the clinical team and ensure optimal intubating were obtained in both groups once they observed the complete disappearance of the TOF responses. Although monitoring of neuromuscular blockade should be used routinely, our findings reemphasize its use when administering neuromuscular blockers in patients with sickle cell disease, in order to ensure excellent intubation and good surgical conditions and promote safety among sickle cell patients after extubation and in the postoperative period.

## Conflicts of interest

The authors declare that they have no affiliations with or involvement in any organisation or entity with any financial interest or non-financial interest (such as personal or professional relationships, affiliations, knowledge or beliefs) in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

## Funding

This work was funded by the Belgian government via "Académie de Recherche et d'Enseignement Supérieur (ARES) de l'Université Libre de Bruxelles (ULB)", grant ref. «ARES-PFS2016Cameroon» to J.S.

## Trial registration

Pan African Clinical Trial Registry PACTR202011894723114.



### Authors' contribution

Dominique Djomo Tamchom: authorisation process, patient recruitment, data collection, analysis and interpretation of data, writing of the first draft of the manuscript.

Basile Essola: patient recruitment, data collection, contribution to the manuscript.

Aristide Kuitchet Njeunji: patient recruitment, data collection, critical revision of the manuscript.

Raymond Ndikontar Kwinji: authorisation process, patient recruitment, data collection.

Nga Nomo Serges: authorisation process patient recruitment, data collection.

Samantha Benghiat: study design, paper proofreading.

Panayota Kapessidou: paper proofreading.

Michel Baurain: conception and study design, interpretation of data, paper proofreading.

Luc Van Obbergh: conception and study design, analysis and interpretation of data, paper proofreading.

All authors read and approved the final manuscript.

### Acknowledgements

Authors gratefully acknowledge the support of the authorities and staff of the hospitals, as well as the sickle cell patients and their attending physicians involved in this study.

### References

- [1] Gulbis B, Lè P-Q, Ketelslegers O, Dresse M-F, Adam A-S, Cotton F, et al. Neonatal screening for sickle cell disease in Belgium for more than 20 years: an experience for comprehensive care improvement. *IJNS* 2018;4:37. <http://dx.doi.org/10.3390/ijns4040037>.
- [2] 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. <http://dx.doi.org/10.1097/0000658-198804000-00011>.
- [3] Paschal RD. Perioperative management in sickle cell disease. *South Med J* 2016;109:557-9. <http://dx.doi.org/10.14423/SMJ.0000000000000524>.
- [4] Dulvadestin P, Gilton A, Hernigou P, Marty J. The onset time of atracurium is prolonged in patients with sickle cell disease. *Anesth Analg* 2008;107:113-6. <http://dx.doi.org/10.1213/ane.0b013e318176be1f>.
- [5] Ballas SK, Lief S, Benjamin LJ, Dampier CD, Heeney MM, Hoppe C, et al. Definitions of the phenotypic manifestations of sickle cell disease. *Am J Hematol* 2009. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.21550>. NA-NA.
- [6] Arlet JB, Ribeil JA, Chatellier G, Pouchot J, de Montalembert M, Prié D, et al. La formule CPK-EP est la meilleure méthode pour estimer le débit de filtration glomérulaire chez les patients drépanocytaires adultes. *Rev Med Interne* 2011;32:S94. <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2011.03.117>.
- [7] McGrath CD, Hunter JM. Monitoring of neuromuscular block. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2006;6:7-12. <http://dx.doi.org/10.1093/bjaceaccp/mki067>.
- [8] Viby-Mogensen J, Engbaek J, Eriksson LI, Gramstad L, Jensen E, Jensen FS, et al. Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:59-74.
- [9] Fuchs-Buder T, Claudius S, Skovgaard LT, Eriksson LI, Mirakhur RK, Viby-Mogensen J. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:789-808. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2007.01352.x>.
- [10] Khuenl-Brady KS, Sparr H. Clinical pharmacokinetics of rocuronium bromide. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:174-83. <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-199631030-00002>.
- [11] Proost JH, Eriksson LI, Mirakhur RK, Roest G, Wierda JMKH. Urinary, biliary and faecal excretion of rocuronium in humans. *Br J Anaesth* 2000;85:717-23. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/85.5.717>.
- [12] Xue FS, Liu JH, Liao X, Tong SY, Li L, Zhang RJ, et al. The influence of acute normovolemic hemodilution on the dose-response and time course of action of vecuronium. *Anesth Analg* 1998;86:861-6. <http://dx.doi.org/10.1213/0000539-199804000-00034>.
- [13] Lee JH, Kim KS, Kim T, Oh Y, Lee W. Influence of acute normovolemic hemodilution on the potency and time course of action of rocuronium in rabbits. *Anesth Pain Med* 2016;11:273-9. <http://dx.doi.org/10.17085/apm.2016.11.3.273>.
- [14] Audibert G, Donati F. The onset of rocuronium, but not of vecuronium or mivacurium, is modified by tourniquet inflation. *Anesth Analg* 1996;82:848-53. <http://dx.doi.org/10.1097/0000539-199604000-00030>.
- [15] Simhi E, Brandom BW. Cardiac output and onset time of different muscle relaxants. *Anesth Analg* 1998;86:1146. <http://dx.doi.org/10.1097/0000539-199805000-00049>.
- [16] Kim YB, Sung T-Y, Yang HS. Factors that affect the onset of action of non-depolarizing neuromuscular blocking agents. *Korean J Anesthesiol* 2017;70:500. <http://dx.doi.org/10.4097/kjae.2017.70.5.500>.
- [17] Ballas SK. The sixth vital sign: body mass index in patients with sickle cell disease. *J Clin Med Res* 2017;9:889-90. <http://dx.doi.org/10.14740/jocmr3137w>.
- [18] Samara Agda dos S, Cecilia Lacroix de O, Paulo Ivo C, Cláudia dos Santos Cople R. Nutritional status of children and adolescents with sickle cell disease. *J Nutr Med Diet Care* 2018;4. <http://dx.doi.org/10.23937/2572-3278.1510027>.
- [19] Sinha S, Jain AK, Bhattacharya A. Effect of nutritional status on vecuronium induced neuromuscular blockade. *Anaesth Intensive Care* 1998;26:392-5. <http://dx.doi.org/10.1177/0310057X9802600409>.
- [20] Fujimoto M, Tanahira C, Nishi M, Yamamoto T. In non-obese patients, duration of action of rocuronium is directly correlated with body mass index. *Can J Anesth* 2013;60:552-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s12630-013-9914-x>.
- [21] Kirkegaard-Nielsen H, Helbo-Hansen HS, Toft P, Severinsen IK. Anthropometric variables as predictors for duration of action of vecuronium-induced neuromuscular block. *Anesth Analg* 1994;79:1003-6. <http://dx.doi.org/10.1213/0000539-199411000-00032>.
- [22] Renoux C, Joly P, Faes C, Mury P, Eglélen B, Turkyay M, et al. Association between oxidative stress, genetic factors, and clinical severity in children with sickle cell anemia. *J Pediatr* 2018;195:228-35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.12.021>.
- [23] Biswal S, Rizwan H, Pal S, Sabnam S, Parida P, Pal A. Oxidative stress, antioxidant capacity, biomolecule damage, and inflammation symptoms of sickle cell disease in children. *Hematology* 2019;24:1-9. <http://dx.doi.org/10.1080/10245332.2018.1498441>.
- [24] Nur E, Biemond BJ, Otten H-M, Brandjes DP, Schnog J-JB, the CURAMA Study Group. Oxidative stress in sickle cell disease: pathophysiology and potential implications for disease management. *Am J Hematol* 2011;86:484-9. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.22012>.
- [25] Osarogiagbon UR, Choong S, Belcher JD, Vercellotti GM, Paller MS, Heibel RP. Reperfusion injury pathophysiology in sickle transgenic mice. *Blood* 2000;96:314-20. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.V96.1.314>.
- [26] Donati F. Onset of action of relaxants. *Can J Anaesth* 1988;35:S52-8. <http://dx.doi.org/10.1007/BF03026928>.
- [27] Pham P-TT, Pham P-CT, Lew SQ. Chronic kidney disease and sickle cell disease. *Chronic renal disease. Elsevier*; 2015. p. 513-22. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-411602-3.00042-1>.
- [28] Nath KA, Heibel RP. Sickle cell disease: renal manifestations and mechanisms. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:161-71. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2015.8>.
- [29] Ataga KI, Orringer EP. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Am J Hematol* 2000;63:205-11. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8652\(200004\)63](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-8652(200004)63).
- [30] Roy JJ, Varin F. Physicochemical properties of neuromuscular blocking agents and their impact on the pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship. *Br J Anaesth* 2004;93:241-8. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/ae1181>.
- [31] Appiah-Ankam J, Hunter JM. Pharmacology of neuromuscular blocking drugs. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2004;4:2-7. <http://dx.doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkh002>.

## **10. Annexes**

## ANNEXE 1

### QUESTIONNAIRE A L'ATTENTION DES MEDECINS ANESTHESISTES SUR LA PRISE EN CHARGE PERIOPERATOIRE DES PATIENTS DREPANOCYTAIRES AU CAMEROUN

- 1- Sexe : M  F
- 2- Age : .....ans
- 3- Dans quelle structure sanitaire exercez-vous ? .....
- 4- Depuis combien d'année pratiquez-vous l'anesthésie ?.....an(s)
- 5- Prenez-vous en charge des drépanocytaires en anesthésiologie ? Oui  Non
- 6- Combien de drépanocytaires en moyenne prenez-vous en charge en anesthésie en une année ?.....
- 7- Contexte chirurgical : en programmée Oui  Non  en urgence Oui  Non
- 8- Type de chirurgie : Chirurgie abdominale  Chirurgie orthopédique
- 9- Autres types de chirurgie.....
- 10- Quelles étaient les tranches d'Age : 0 - 15 ans  [16 ans – 30 ans]  > 30 ans
- 11- Vous est-il arrivé de référer des patients drépanocytaires pour leur chirurgie dans une autre structure sanitaire ? Oui  Non
- 12- Si oui, les motifs : Plateau technique insuffisant Oui  Non   
Suivi médical habituel non satisfaisant Oui  Non

#### PERIODE PRE-OPERATOIRE

- 13- Suivi hématologique habituel ? Oui  Non
- 14- Electrophorèse faite en préopératoire ? Oui  Non
- 15- Profil électrophorèse : Hb SS  Hb SC  Hb S $\beta$  thalassémique
- 16- Pourcentage d'hémoglobine S (% HbS) : Toujours  Quelque fois  Jamais
- 17- Recours à consultation hématologique à l'occasion de ces chirurgies ? Oui  Non
- 18- Patients drépanocytaires sous HYDREA : aucun  quelques-uns  la plus part
- 19- Le bilan disponible en préopératoire : NFS  GS/Rh  RAI  Bilan d'hémostase
- 20- Avez-vous eu recours à la transfusion sanguine en préopératoire ? Oui  Non
- 21- Si oui, quel était votre seuil transfusionnel ?.....

- 22- Aviez-vous d'autres critères de transfusion en préopératoire ? .....
- .....
- .....
- 23- Aviez-vous eu recours à l'échange transfusionnel ? Oui  Non
- 24- Si oui, quel étaient vos critères d'échange transfusionnel ? .....
- .....
- .....
- 25- Avez-vous géré des cas de chirurgie ambulatoire chez drépanocytaire? Oui  Non
- 26- Si oui quelles étaient les indications ?.....
- .....
- 27- Pour les chirurgies programmées, pour combien de temps hospitalisez-vous les drépanocytaires avant l'acte chirurgical ? 24H  48H  72H  >72H

#### PERIODE PER-OPERATOIRE

- 28- Quelle était la technique d'anesthésie pour la chirurgie orthopédique ? AG  ALR
- 29- Quelle était la technique chirurgicale pour chirurgies abdominales hors césariennes?  
Laparoscopie  Laparotomie
- 30- Avez-vous des dispositifs pour réchauffer ces patients en per op ? Oui  Non
- 31- Si oui lesquels ? .....
- 32- De quels monitorages disposez-vous en per-opératoire pour ces patients ?
- PNI  ECG  SPO2  ETCO2  T°  Curarisation (TOF)
- 33- Quel(s) hypnotique(s) utilisiez-vous à l'induction pour ces patients ?
- Propofol  Thiopental  Kétamine  Etomidate
- 34- Quel(s) morphinique(s) utilisiez-vous chez ces patients ?
- Fentanyl  Sufentanyl  Remifentanyl
- 35- Quel(s) morphiniques utilisiez-vous chez ces patients ?
- Rocuronium  Vécuronium  Atracurium  Cisatracurium
- 36- Quel(s) hypnotique(s) utilisés pour l'entretien de l'anesthésie
- Halothane  Isoflurane  Sévoflurane  Propofol

37- Quel(s) soluté(s) utilisiez-vous pour le remplissage vasculaire per-opératoire chez ces patients ?

Sérum salé 0,9%  Ringer lactate  Ringer lactate+glucosé  Sérum Mixte

38- Aviez-vous enregistré des complications per-opératoires ? Oui  Non

39- Si oui lesquelles ? .....  
.....  
.....

40- Avez-vous enregistré des cas de conversion de laparoscopie en laparotomie ?  
Oui  Non

41- Avez-vous eu à transfuser ces patients en per-opératoire ? Oui  Non

### PERIODE POST-OPERATOIRE

42- Gestion de l'analgésie postopératoire :

Paracétamol  Néfopam  Tramadol  AINS  Morphine

43- Autres moyens pour l'analgésie post-opératoire ?  
(Précisez).....  
.....

44- Aviez-vous eu des complications postopératoires chez ces patients ? Oui  Non

45- Si oui lesquelles ?.....  
.....

46- Avez-vous eu recours aux soins intensifs en post opératoire ? Oui  Non

47- Avez-vous enregistré des décès lors de ces prises en charges? Oui  Non

48- Si oui, à quel moment ? Peropératoire  Postopératoire

49- Disposez-vous d'un protocole de prise en charge périopératoire des patients  
drépanocytaires dans votre hôpital ? Oui  Non

## ANNEXE 2

### FICHE DE COLLECTE DES DONNEES PROSPECTIVES DES PATIENTS DREPANOCYTAIRES OPERES

#### IDENTITÉ ET INDICATIONS

- Nom, Prénom et Tel .....
- Génotype : Hb SS ou Hb S $\beta^0$ thal  Hb SC ou Hb S $\beta^+$ thal
- Age :..... (Année) - Sexe : M  F  - Poids .....Kg - Taille.....cm
- Intitulé de l'intervention :.....  
.....(Spécialité chirurgicale).....  
(Si chirurgie abdominale) -Laparoscopie : Oui Non -Laparotomie Oui Non
- Risque chirurgical : Mineur  Intermédiaire  Elevé

#### SITUATION SOCIALE

- Profession :..... -Scolarisé : Oui Non
- Niveau d'étude : Primaire  Secondaire Universitaire
- Salarié Oui Non -Dispose d'une assurance maladie Oui Non
- A la charge de sa famille Oui Non

#### ANTÉCÉDENTS

##### **- Médicaux :**

- Age au diagnostic: à la naissance Oui Non (si non, préciser).....
- Suivi habituel par hématologue Oui Non Par autre médecin Oui Non  
(Si par autre médecin, préciser sa spécialité).....
- Traitements antérieurs et actuels.....  
.....  
Hydroxyurée Oui Non Prophylaxie Pénicilline Oui Non
- Bénéficie d'un bilan annuel Oui Non si oui : Doppler transcrânien   
Echo cardiaque Echo abdominale Radio pulmonaire Radio du Bassin
- Crises vaso-occlusives Oui Non si oui, nombre moyen / an.....  
A quand remonte la dernière crise ?..... (Mois/Semaines/ jours)
- Transfusions sanguines simples Oui Non si oui, nombre moyen / an.....

- Echanges transfusionnelles Oui  Non  si oui, nombre moyen / an.....
- Statut vaccinal à jour: Oui  Non
- Comorbidités connues .....

**-Chirurgicaux :**

Antécédent	Oui	Non	Suites Opératoires simples		Complications	
			Oui	Non	Oui	Non
Cholécystectomie						
Splénectomie						
Appendicectomie						
Césarienne						
Chir Ortho						
Chir Ophtalmo						
Chir dentaire						
Amygdalectomie						
Adénoïdectomie						

Si complications : CVO Oui  Non  Syndrome thoracique aigue Oui  Non

Fièvre Oui  Non  Surinfection Oui  Non  Embolie pulmonaire Oui  Non

Autres.....

**BILAN DISPONIBLE EN PRÉOPÉRATOIRE**

- NFS Oui  Non  Hb.....g/dl - NB.....mm<sup>3</sup> - Plaq.....mm<sup>3</sup> - Hte.....%
- GS/RH Oui  Non  (Si oui préciser).....
- RAI Oui  Non  Si oui, Pos  Nég  - GE/dp Oui  Non  si oui, Pos  Nég
- Urée.....g/l - Créatinémie .....µmol/l - Clairance créatinine.....ml/min
- TP/TCK Oui  Non  TP .....(%) - TCK : Patient.....Sec Témoin..... Sec
- Electrophorèse Hb : Oui  Non  - si oui, HbS = .....(%) .....

- Rx pulmonaire Oui  Non  (Si oui résultat).....

- Echographie cardiaque Oui  Non  (si oui, résultat).....

- Echographie abdominale Oui  Non  (si oui résultat).....

Autres bilans .....

.....

### SYNTHÈSE PRÉOPÉRATOIRE

-Classe ASA : 1  2  3  4  Urgence Oui  Non

-Durée du séjour hospitalier avant l'intervention ..... (Heures) - Réhydratation Oui  Non

- Echange transfusionnel Oui  Non  (Si oui, motif) .....

- Transfusion sanguine simple : Oui  Non  (Si oui, motif).....

- Recours à un avis de l'hématologue : Oui  Non  - Prémédication : Oui  Non

-Autres.....

.....

### PHASE PER-OPÉRATOIRE

Date : / /

Structure hospitalière :.....

Monitoring disponible : SPO<sub>2</sub>  PNI  ECG  T°  ETCO<sub>2</sub>  TOF

T° avant l'induction anesthésique..... °C SpO<sub>2</sub> avant l'induction anesthésique .....%

Technique d'anesthésie utilisée : AG  AL  ALR

Morphinique utilisé : Fentanyl  Sufentanyl  Remifentanyl

Hypnotique utilisé pour induction : Propofol  Thiopental  Kétamine  Etomidate



Hypnotique pour entretien : Halothane  Isoflurane  Sévoflurane  Propofol

Curare utilisé : Rocuronium  Vécuronium  Atracurium  Cisatracurium

Soluté de remplissage utilisé : Sérum Salé 0.9%  Ringer Lactate  Sérum Mixte

Autres médicaments utilisés.....

Durée de l'intervention : .....h.....min T° à la fin de l'intervention.....°C

Transfusion sanguine : Oui  Non  (si oui, motif) .....

Analgsie : Paracétamol  Néfopam  Tramadol  AINS  Morphine

Autres analgsies (précisez).....

Complications per-opératoires : Oui  Non

(Si oui, lesquelles) .....

.....

.....

### **PHASE POST-OPÉRATOIRE**

- Hémodynamique à la sortie de la salle de réveil : PNI.....mmHg FC.....bpm

- Ventilation à la sortie de la salle de réveil : SPO2.....% FR.....cycles/min

- Douleur (EVA à la sortie de la salle de réveil) :...../10

- Analgsie : Paracétamol  Néfopam  Tramadol  AINS  Morphine

Autres analgésies (précisez).....

Complications :

- Fièvre: Oui  Non  si oui, T°..... survenue à:.....Jour(s)

- Crises douloureuses aiguës : Oui  Non  si oui, combien d'épisode ?.....

- Syndrome thoracique aigu : Oui  Non  si oui à quel délai post-opératoire ?.....Jour(s)

Autres complications .....

.....

.....

- Transfert en soins intensifs Oui  Non  : si oui, Durée du séjour en USI :.....Jour(s)

- Transfusion : Oui  Non  Echange transfusionnel : Oui  Non

Si oui, sur quels critères ? .....

- Durée du séjour hospitalier post-opératoire :.....Jour(s)

- Décès Oui  Non  (si oui, préciser à quel moment) .....

- Réadmission à 7 jours de la sortie : Oui  Non  Pas d'information

si oui, motif.....

- Réadmission à 15 jours de la sortie: Oui  Non  Pas d'information

si oui, motif.....

Depuis combien d'année le médecin anesthésiste en charge pratique t'il l'anesthésie ?.....

### ANNEXE 3

#### CLASSIFICATION DES CHIRURGIES SELON LE NIVEAU DE RISQUE CHEZ LE DREPANOCYTAIRE

	<b>RISQUE CHIRURGICAL</b>		
	<b>MINEUR</b>	<b>INTERMEDIAIRE</b>	<b>ELEVE</b>
<b>Type de chirurgie</b>	-Circoncision	-cholécystectomie	-Intervention avec Garrot
	-Exérèse ganglionnaire sous anesthésie locale	-Splénectomie	-Neurochirurgie
	-petite chirurgie cutanée	-Laparotomie	-Thoracotomie
	-Adénoïdectomie	-Chirurgie orthopédique	-Chirurgie de la hanche
	-Drain trans-tympanique	-ORL (amygdalectomie)	-Chirurgie d'urgence
	-Hernie inguinale non compliquée	-Chirurgie Ophtalmologique sous AG	-Chirurgie de longue durée
	-Ponction réinjection de la tête fémorale (Kyphoplastie)	-IVG chez patientes avec $\geq 1$ hospitalisation/an pour CVO	
	-Avulsion et soins dentaires	-Interruption thérapeutique de la grossesse	

