

SOMMAIRE

Mémoire de Diplôme d'Etudes et de Formations Spécialisées (D.E.F.S.) en Anesthésiologie Réanimation.....	1
MONSIEUR LE DOCTEUR RANDRIAMIARANA JOËL MIALIMANANA.....	4
MONSIEUR LE DOCTEUR FIDISON AUGUSTIN.....	5
MADAME LE DOCTEUR RAMIALIHARISOA ANGÉLINE.....	5
Le Général est fort en pratique.....	6
Le Général n'est jamais oublié.....	6
<u>Introduction</u>	<u>1</u>
<u>1. Rappels.....</u>	<u>1</u>
Définitions	1
Traitement	2
PRINCIPES DE PRISE EN CHARGE	2
TRAITEMENT PRÉVENTIF.....	2
TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE :.....	2
TRAITEMENT ÉTIOLOGIQUE.....	3
<u>2. Notre travail proprement dit.....</u>	<u>4</u>
OBJECTIF.....	4
MATÉRIELS ET MÉTHODE.....	4
DESCRIPTION DU CAS CLINIQUE	5
<i>Etat-civil</i>	<i>5</i>
<i>Histoire de la maladie.....</i>	<i>5</i>
<i>Motif d'hospitalisation</i>	<i>7</i>
<i>Examen clinique</i>	<i>7</i>
<i>Antécédents personnels et familiaux</i>	<i>8</i>
<i>Examens complémentaires</i>	<i>8</i>
<i>Profil anesthésiologique et préparation pré opératoire.....</i>	<i>8</i>
<i>Bloc opératoire</i>	<i>9</i>
<i>Anesthésie</i>	<i>9</i>
<i>Chirurgie</i>	<i>10</i>
<i>Suites opératoires</i>	<i>10</i>
<u>3. Discussions et commentaires</u>	<u>11</u>
Statut pathologique du patient	11
<i>Morbidités associées à la bêta thalassémie.....</i>	<i>11</i>
Splénectomie	15
INDICATIONS	15
<i>Laparotomie médiane et techniques alternatives.....</i>	<i>16</i>
<i>Risques liés à la splénectomie sur un terrain thalassémique</i>	<i>17</i>
Thérapeutiques alternatives	23

TRANSFUSION SANGUINE	23
ALTERNATIVES À LA TRANSFUSION SANGUINE	24
Conditions per opératoires	25
ANESTHÉSIE CHEZ LE BÊTA THALASSÉMIQUE.....	25
<i>Anesthésie générale</i>	25
MODIFICATIONS DE LA FONCTION RÉNALE.....	28
MONITORAGE	28
PRESCRIPTIONS PÉRIOPÉRATOIRES	29
<i>Equipements et monitoring</i>	29
<i>Ventilation mécanique</i>	30
<i>Monitoring</i>	30
LES AGENTS ANESTHÉSQUES	34
<i>Morphinique</i>	34
<i>Hypnotiques</i>	35
DIURÉTIQUES ET ANTIHYPERTENSEURS.....	36
ANTIBIOTIQUES ET VACCINS	37
ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES	37
ANTIBIOPROPHYLAXIE	37
CORTICOTHÉRAPIE.....	38
TRANSFUSION ET APPORT HYDRO-ÉLECTROLYTIQUE.....	38
<u>4. Conclusion</u>	<u>39</u>
<u>5. PERMIS D'IMPRIMER.....</u>	<u>40</u>
<u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	<u>1</u>

Introduction

En anesthésiologie, la prise en charge des patients nécessite une bonne connaissance du malade, de sa maladie et de la stratégie anesthésique adaptée. Dans ce travail, nous prôtons cette démarche dans le cadre d'une pathologie hématologique pédiatrique qu'est la bêta thalassémie. La revue de la littérature universitaire disponible démontre que la bêta thalassémie n'est pas très fréquente à Madagascar.

Après un bref rappel théorique sur cette pathologie, nous présentons le cas clinique que nous avons rencontré au CHU HJRA Ampefiloha Antananarivo. D'importantes notions théoriques et techniques sont ensuite commentées au vu des données de la littérature internationale et nationale. Ce qui nous permettra à la fin d'exprimer notre mot de conclusion.

1. Rappels

Définitions

Les thalassémies sont des anémies hémolytiques congénitales dues à un défaut de synthèse des chaînes de l'hémoglobine. Les formes majeures sont rares et graves. Les bêta thalassémies s'observent dans le bassin méditerranéen, en Afrique et en Asie du sud-est. L'anomalie concerne la synthèse des chaînes bêta. On distingue les β^0 -thalassémie et les β^+ -thalassémies selon que l'expression de la chaîne β soit absente ou diminuée. Les mutations en cause sont soit des délétions partielles soit des mutations ponctuelles du gène β . Ces mutations affectent soit la transcription, soit la maturation, soit la traduction de l'ARN messager.

La bêta thalassémie majeure ou maladie de Cooley est un statut homozygote d'une mutation de type β^0 ou β^+ , avec réduction totale ou extrême de la synthèse de la chaîne β . Elle s'exprime cliniquement par une anémie profonde et chronique nécessitant de transfusions systématiques. Le nouveau-né n'est pas anémique en raison de la synthèse protectrice des chaînes γ . Le diagnostic est fait le plus souvent entre 3 et 18 mois. La thalassémie est suspectée sur l'anémie hypochrome avec microcytose. L'électrophorèse de l'hémoglobine est évocatrice de bêta thalassémie quand elle

objective une élévation de l'hémoglobine A2 ou de l'hémoglobine F. Un tableau de type thalassémique peut aussi relever d'une double hétérozygotie : 2 mutations de type thalassémique, une mutation de type thalassémique associée à une mutation structurale de l'hémoglobine (hémoglobinoïde S,C, ou E). Le tableau clinique est alors celui d'une forme peu grave de thalassémie majeure ou d'une drépanocytose. Certains mutants structurés de l'hémoglobine peuvent également donner un tableau de bêta thalassémie : hémoglobine E, hémoglobines Lepore, Indianapolis, Geneva.

Traitement

Principes de prise en charge

Les principes de prise en charge de la bêta thalassémie majeure concernent surtout la transfusion sanguine, la prévention de la surcharge en fer, et la prise en charge psychosociale et clinique de l'adolescence (1).

Traitement préventif

Le traitement préventif repose sur le conseil génétique et le dépistage prénatal.

Traitement symptomatique :

Le traitement symptomatique repose sur :

- ❖ Des mesures générales comme la contre-indication de tout apport de fer, la supplémentation en folates, l'éviction des agents oxydants, le traitement de toute infection.

- ❖ Il peut également faire appel à des thérapeutiques plus ou moins invasifs comme la transfusion sanguine à répétition, la chélation de fer, la splénectomie et la transplantation de moelle osseuse (2).
 - Les transfusions : elles sont indispensables dans le cadre des bêta thalassémies majeures pour maintenir un taux d'hémoglobine supérieure à 10 g/dl afin de supprimer un retard de croissance, les anomalies osseuses, et le développement de l'hépto-splénomégalie.
 - La chélation de fer : le traitement de choix est la déféroxamine en sous cutanée administrée par pompe.
 - La splénectomie : contrairement au cas de l'anémie aplastique, elle est souvent nécessairement salutaire dans le cadre de l'anémie hémolytique héréditaire (3) comme la bêta thalassémie majeure. La principale indication est l'importance ou l'augmentation des besoins transfusionnels. Elle nécessite une prophylaxie systématique des accidents infectieux.

Traitement étiologique

Le traitement étiologique utilise :

- ❖ L'élévation médicamenteuse du taux en Hémoglobine F, qui améliore l'efficacité de l'érythropoïèse et diminue les besoins transfusionnels. Expérimentalement, on utilise l'hydroxyurée à raison de 10 à 20 mg/kg.
- ❖ La greffe de moelle : indiquée dans les bêta thalassémies majeures chez les enfants ayant un donneur HLA identique dans la fratrie. La greffe doit être effectuée avant le développement d'une surcharge martiale trop importante et l'apparition d'une atteinte hépatique toxique ou virale.
- ❖ La thérapie génique qui est un traitement d'avenir (4) qui est le traitement étiologique (5)

Néanmoins, la prise en charge de la maladie de Cooley n'est pas faisable dans certains pays pour des raisons économiques et culturelles, et la maladie reste un problème de santé publique (6).

2. Notre travail proprement dit

Objectif

L'objectif de notre travail est de démontrer, à partir d'un cas clinique, les difficultés de la prise en charge anesthésique pour la splénectomie chez l'enfant bêta thalassémique dans un contexte hospitalo-universitaire malgache.

Matériels et méthode

Nous procédons alors par l'étude du cas clinique selon le vécu et la réalité du centre hospitalo-universitaire local. C'est la revue de la littérature qui permet par la suite d'aborder les notions théoriques démontrées par les recherches et les applications pratiques au niveau des différents centres mondiaux.

Après la description du cas clinique, nous commentons le statut pathologique du patient. Nous étudions par la suite les indications de la splénectomie. Puis, nous évoquons quelques notions sur les autres thérapeutiques alternatives. Enfin, nous analysons les conditions peropératoires sous lesquelles l'acte opératoire a été réalisé.

Description du cas clinique

Etat-civil

Il s'agit d'un enfant de sexe masculin, âgé de 7 ans, originaire de la région australe des hauts plateaux malgaches.

Histoire de la maladie

Il s'agit d'une splénomégalie énorme sur un terrain thalassémique majeur, dont le diagnostic a été fait à la Réunion, dans le service de pédiatrie du centre hospitalier départemental, à Saint Denis. C'est une thalassémie homozygote qui nécessite une transfusion mensuelle. C'est un enfant d'un couple sain et non consanguin, les deux autres enfants ne présenteraient pas de signe de la maladie. Son poids était à ce moment là de 13,5kg pour une taille de 91 cm. Ce qui l'a mis à -2 déviations standard pour le poids et la taille. Il était relativement bien coloré, pas d'ictère, le foie débordait d'un travers de doigt, il existait une splénomégalie très volumineuse.

À l'échographie, sa rate mesure 153cmx85x103, elle est homogène. Le foie mesure à l'échographie 100mm sur la ligne médioclaviculaire, lui aussi présente une densité homogène, il n'y a pas de lithiase vésicale.

La radiographie du thorax montre un cœur volumineux. Une splénectomie a été discutée compte tenu du volume très important de la rate. Il n'existe pas de signe périphérique de captation splénique (absence de thrombopénie, absence de leuconéutropénie). Ses besoins transfusionnels semblent augmentés, mais les taux d'hémoglobine post transfusionnels ne sont pas précisés. L'exploration isotopique de la captation splénique n'est pas disponible.

Compte tenu de l'âge de l'enfant (4 ans à ce moment là), le risque infectieux de la splénectomie est majeure. On l'a vacciné de Gen Hévac B, Act HiB, Vaccigrip, Pneumo 23.

Après discussion avec la mère de l'enfant, on constate qu'il doit être excessivement difficile de maintenir à Madagascar une prophylaxie antibiotique au long cours chez le petit garçon.

La splénectomie est alors repoussée de 3 ans. Cette splénectomie ne permettrait pas de résoudre le problème d'hypersidérémie. Proposer une chélation par Desféral en traitement à domicile n'est pas possible. L'utilisation d'un port-à-cath n'est pas possible non plus. L'hospitalisation fréquente pour transfusion est alors décidée, en attendant qu'un éventuel contact avec de organisations réunionnaises pouvant fournir des pousse-seringues électriques pour le traitement à domicile se présente.

Une transplantation médullaire, s'il existe un donneur HLA identique dans la famille, pourrait résoudre le problème de sa maladie : cela implique que l'enfant puisse rester au moins 6 mois en France, un traitement immunosuppresseur 6 mois après la greffe et un traitement transfusionnel intensif les mois précédant la greffe ainsi que probablement une splénectomie si le traitement transfusionnel ne permet pas une diminution nette de la splénomégalie.

Il a été transfusé dans le service compte tenu d'une anémie à l'arrivée à 5,4g d'hémoglobine.

Un groupage HLA a été fait à l'enfant et à sa mère. Il faudrait pouvoir faire un groupage HLA à son père et à ses deux autres frères et sœurs pour discuter de la possibilité d'une éventuelle transplantation de moelle.

Par ailleurs, on a fait faire une étude des gènes de la chaîne de globine pour préciser s'il s'agit d'une thalassémie grave ou de gravité intermédiaire. S'il s'agit d'une thalassémie de gravité intermédiaire, on peut espérer que la splénectomie permette de stabiliser le taux d'hémoglobine aux alentours de 8 à 9g. Tous ces prélèvements sont partis en France métropolitaine.

Les bilans faits à la Réunion montre alors :

Pour la recherche d'agglutinines irrégulières :

Panel utilisé pour le dépistage : Panel Diamed

Antigènes étudiés : D,C, E, c, e, Cw,K,k, Kpb,Fya, Fyb,Jka Jkb, Lea, Leb, M, N, S, s, P1, Lub.

Panel utilisé pour l'identification : Panel de référence CNRGS

Antigènes étudiés : D, C, E, c, e, CW, K, k, Kpa, Kpb, Fya, Fyb, Jka, Jkb, Lea, Leb, M, N, S, s, P1, Lua, Lub.

Nombre d'hématies testées : Dépistage 3 hématies ; Identification 12 hématies ;

Techniques utilisées : Gel test ; Test à l'antiglobuline à 37° ; Test à la papaïne à 37° ;

RAI : dépistage négatif

HIV dépistage Biotest : négatif ; HIV dépistage Abbott : négatif ;

HTLV :dépistage négatif

Ag Hbs dépistage : négatif ; HCV dépistage Abbott : négatif ; HCV dépistage Murex : négatif

La glucose-6-phosphate déshydrogénase est de 4,5UI/g (usuellement entre 5,0 et 10,0UI/g)

La ferritinémie est de 2300µg/l (valeurs usuelles entre 20 et 200) ; la transferrine à 1,3g/l (valeurs usuelles entre 2,0 et 3,8) ; le fer à 21,6µmol/l (valeurs usuelles entre 10,0 et 30,0) ; la capacité totale de fixation de la transferrine à 33µmol/l (valeurs usuelles entre 55 et 100) ; le coefficient de saturation de 65,5% (valeurs usuelles entre 30,0 et 50,0)

Motif d'hospitalisation

Cet enfant est admis dans le service de chirurgie du CHU HJRA Ampefiloha Antananarivo pour subir la splénectomie programmée pour splénomégalie énorme.

Examen clinique

A son admission, la température axillaire est de 37°2, la fréquence cardiaque de 118 battements par minute, la fréquence respiratoire de 42 cycles par minute. Son poids est de 16kg500. La splénomégalie est énorme, de stade 4. L'auscultation pulmonaire est normale. Il n'a pas de cyanose. Les bruits cardiaques sont normaux hormis la tachycardie régulière à 118 battements/min.

Antécédents personnels et familiaux

Il a été fréquemment hospitalisé pour transfusion multiple. Il n'a pas de notions d'accidents liés à ces transfusions.

Il n'a jamais été anesthésié, et il n'a pas d'antécédent d'accidents anesthésiques dans la famille.

Il n'a pas de problème respiratoire, ou cardiovasculaire connu. Pas de notion d'ictère, ni de convulsion. Pas de notions allergiques alimentaire ou médicamenteuse. Pas de diathèse hémorragique. Pas de notion de prise médicamenteuse à répétition.

Examens complémentaires

La radiographie pulmonaire standard montre une cardiomégalie. Les parenchymes pulmonaires sont normaux. L'électrocardiogramme montre des ondes T négatives, pointues et symétriques de V1 à V4.

La numération de la formule sanguine montre des globules rouges à $1.950.000/\text{mm}^3$, des Globules blancs à $45.800/\text{mm}^3$ constitués par des polynucléaires à 36%, éosinophiles à 0%, basophiles à 0%, les lymphocytes à 57%, monocytes à 6%. Les myélocytes sont à 1%, et les érythroblastes à 8%. Il n'y a pas d'hétoparasites sur 100 champs. Les plaquettes sont à $222.10^9/\text{l}$.

Les examens biochimiques montrent une calcémie à 85mg/l, une azotémie à 0,12g/l, une créatininémie à 6mg/l, et une glycémie à 1,04g/l. La chlorurémie est de 100 mmol/l, la kaliémie de 4,3mmol/l, la natrémie à 139 mmol/l.

La bilirubinémie totale est à $46\mu\text{mol/l}$ (normale entre 2 – $17\mu\text{mol/l}$) ; la bilirubinémie conjuguée est de $9\mu\text{mol/l}$ (normale entre 0 et $17\mu\text{mol/l}$)

Il n'y a pas de glycosurie ni de protéinurie ni de cétonurie.

Profil anesthésiologique et préparation pré opératoire

Le score de Mallampati n'est pas déterminé. L'ouverture buccale est bonne. Il n'y a pas de dents mobiles.

Une anesthésie générale est alors décidée. Avec intubation et ventilation artificielle prévue.

Le jeûne est de 12 heures. La prémédication comprend du Valium® 5mg et de l'atropine 0,125mg en intramusculaire 15min avant l'induction. Une pose préalable de sonde nasogastrique et vésicale est préconisée.

4 culots globulaires sont commandés et sont mis en réserve à la banque de sang.

Une ordonnance est remise à la famille, comportant la prescription de 6 flacons de Ringer Lactate 500 ml, 4 flacons de sérum glucosé isotonique, 3 flacons de sérum salé isotonique, 3 perfuseurs, 1 cathéter de 18 Gauges, 1 cathéter de 20 Gauges, une ampoule de 5ml de calcium injectable, 2 seringues de 20 ml, 3 de 10 ml, 2 de 5ml, 3 flacons de Solumédrol 40 mg, 1 ampoule de valium 10 mg, 1 ampoule d'atropine 0,25 mg, du coton hydrophile, de l'alcool 90°, du sparadrap, une sonde nasogastrique taille enfant, une sonde vésicale taille enfant, de la bétadine dermique.

Bloc opératoire

L'intervention se déroule dans le bloc opératoire du CHU. Il s'agit d'un local assez vétuste, dont les matériels et les matériaux sont en état de fonction précaire : circuits anesthésiques, respirateurs, vaporisateurs, débit mètre, aspirateurs, stérilisateurs et lampe ultraviolet. Il n'y a pas de matériels type enfants. Il n'y a pas de monitoring (scope, saturomètre, capnomètre, brassard à tension pour enfant, thermomètre. Pas de monitoring hémodynamique. Pas de monitoring de la curarisation). Il n'y pas de chauffage ni de matelas chauffant. L'éclairage utilisé par les anesthésistes est celui offert par la scialytique chirurgicale. C'est sous ce jour que les surveillances cliniques se font. L'administration des produits et des solutés se font par les perfuseurs adultes. Il n'y a pas de pompe électrique, ni de perfuseurs enfants.

Anesthésie

L'intervention s'est déroulée sous anesthésie générale : hypnotiques intraveineux (thiopental 1%), halogéné (halothane 0,5 à 1%), myorelaxant (pachycurare :

pancuronium, faute d'agent de profil différent). La morphinique disponible est la Péthidine. Mais elle n'était pas utilisée. Le patient est intubé, et ventilé manuellement (faute de respirateur adapté). Une sonde gastrique et une sonde vésicale ont été posées. Le monitoring consistait en une surveillance clinique de la fréquence cardiaque (avec un stéthoscope précordial), de la fréquence respiratoire, de la coloration, de la sudation, de la sensation subjective des chirurgiens quant au relâchement musculaire, de l'appréciation des pertes sanguines et liquidiennes, et de la diurèse quant au bilan hydrique peropératoire.

2 culots globulaires phénotypés isogroupe isorhésus ont été transfusés

L'intervention a duré 3 heures de temps.

Le patient a été transféré en salle de réveil, où les signes vitaux et les signes cliniques de curarisation résiduelle ont été surveillés. Il a été réveillé. Il a été extubé. La sonde nasogastrique a été maintenue. Des drains lamellaires de la loge splénique ont été productifs. Le pansement est suinté. La sonde vésicale est gardée.

Chirurgie

Il s'agit d'une laparotomie médiane sus-, para- et sous-ombilicale pour une splénectomie totale pour une splénomégalie énorme sur bêtathalassémie homozygote. Les hémostases ont été faciles. Les pertes sanguines ont été minimales (approximativement évaluées à moins de 100 ml). 2 drains lamellaires ont été laissés dans la loge splénique.

Suites opératoires

Les apports liquidiens et caloriques ont été assurés par des glucosés 1,5 litres par 24 h. L'antalgie a été assurée par l'administration de Propacétamol 1g par jour pendant 5 jours.

Du Célestène 4 mg en intraveineuse directe a été administrée pendant 7 jours.

L'antibiothérapie post opératoire comprenait de la bétalactamine (Ampicilline 1,5 g par jour en 2 prises pendant 10 jours) et de l'antipaludéen naturel (Quinine sous forme de

sel de formiate 200 mg par jour pendant 5 jours). L'antipaludéen est systématiquement prescrit chez tous patients transfusés à Madagascar.

Le patient recevait de la vitamine K₁ injectable à raison de 20 mg par jour en intramusculaire, pendant 5 jours, et du calcium injectable à raison de 0,5 g de chlorure de calcium en intraveineuse directe lente par jour pendant 5 jours.

La douleur s'amende progressivement, de telle sorte que le sommeil normal a été retrouvé à partir du J₂ post opératoire. Il n'y a pas eu d'épisodes fébriles. Il n'y a pas eu d'incidents hémorragiques. La sonde vésicale a été enlevée au J₁. le transit a repris efficacement à partir de J₃. L'ablation des drains et de la sonde gastrique a été possible dès J₃.

3. Discussions et commentaires

Dans le cadre de sa pratique quotidienne, l'anesthésiste réanimateur malgache est amené à assurer la prise en charge pré-, per- et post-opératoire selon les matériels et les moyens disponibles. Pour ce faire, il ne lui sera qu'utile de posséder des notions et des connaissances sur le statut pathologique du patient, les raisons pour lesquelles l'acte opératoire est indiqué, les autres moyens et méthodes thérapeutiques alternatifs justifiant ainsi le choix judicieux pour la technique adoptée par les chirurgiens ou les autres spécialistes prescripteurs, et les conditions sous lesquelles l'acte se déroule.

Statut pathologique du patient

Morbidités associées à la bêta thalassémie

Modifications du profil immunitaire

Le pourcentage en lymphocytes T est significativement diminué, tandis que celui des lymphocytes B est augmenté (7). L'activité des cellules natural killer est augmentée.

Cette augmentation de l'activité n'est pas liée à la splénectomie ni à la sidérose mais à l'âge et à la quantité cumulative de sang transfusé. Le rapport lymphocytes T helper/suppressor est diminué (8).

Il y a une gammapathie polyclonale modérée. Le nombre de lymphocytes B est 3 fois la normale. Le nombre de lymphocyte T4 est diminué. 83% des patients ont une réponse diminuée au test cutané avec le *Candida Albicans* (9).

Le taux moyen en lymphocytes T est plus bas chez les thalassémiques majeurs. Le rapport helper/ suppressor est diminué en cas d'hypersplénisme (10).

L'activité lytique des monocytes du sang périphérique est diminuée. Il y a une corrélation inverse entre l'âge et cette activité lytique et entre la ferritine sérique et cette activité. Aucune corrélation n'a été retrouvée entre l'activité lytique et les autres variables comme le régime transfusionnel, la thérapeutique chélateur (déferrioxamine), la lésion hépatique, la présence d'Antigène HBs. La splénectomie n'a aucun effet positif sur les fonctions des monocytes du sang périphérique (11).

La concentration sérique en tumor necrosis factor est élevée. Ce taux élevé n'est pas lié au sexe, à l'âge, à la durée d'évolution de la maladie, au nombre de transfusions sanguines, à la transferrinémie, à la splénectomie. Ce taux diminue significativement après la transplantation médullaire (12).

Modifications des paramètres physiologiques

Paramètres respiratoires

Il y a une diminution progressive de la capacité pulmonaire totale, une hypoxémie, et une augmentation de la capacité de transfert du monoxyde de carbone (13).

Paramètres hémodynamiques

Une thromboembolie pulmonaire chronique joue un rôle important dans l'apparition d'une insuffisance cardiaque, qui est la cause majeure de décès chez les patients

thalassémiques majeurs de plus de 20 ans. Les lésions pulmonaires qui résultent siègent au niveau du lingula, du lobe moyen droit, et des segments antérieurs des deux lobes supérieurs. Les retentissements siègent au niveau ventriculaire droit ou au niveau biventriculaire (14). L'agrégation plaquettaire dans la circulation pulmonaire est le facteur clé expliquant l'hypoxémie et le cœur pulmonaire avec insuffisance cardiaque (15).

Les examens paracliniques montrent une dilatation du tronc pulmonaire principal, et un élargissement de l'ombre cardiaque sur la radiographie standard. L'électrocardiogramme montre une hypertrophie ventriculaire droite. L'échocardiographie montre une dilatation ventriculaire droite, et une bonne fonction ventriculaire gauche. La cathéterisation droite montre une pression systolique pulmonaire de $74,1 \pm 10,3$ mmHg, une pression pulmonaire diastolique de $37,7 \pm 8,7$ mmHg, la pression moyenne de $49,7 \pm 7,9$ mmHg, une résistance vasculaire pulmonaire de 267 à 667 dynes.S.cm-5. La pression d'occlusion se trouve dans les marges de la norme. Il y a des mécanismes qui augmentent le débit cardiaque et la restriction du lit vasculaire pulmonaire (16).

Volume sanguin circulant total

Le volume sanguin est augmenté. Il semble exister une proportionnalité inverse entre ce volume et le taux d'hémoglobine maintenu. Si ce taux dépasse 12 g/dl, le volume sanguin est normal. Le maintien d'un taux élevé d'hémoglobine inhibe sérieusement l'érythropoïèse avec la réduction du tissu hématopoïétique et par la suite, réduit le volume sanguin total (17).

Paramètres de la coagulation

Des cas de thromboses artérielles et veineuses sont observées chez les patients bêta thalassémiques. Il y a également une installation précoce d'artériosclérose. La durée de vie des plaquettes est raccourcie. Elle est de 102 ± 64 h au lieu de 224 ± 23 h chez les sujets contrôles (18). Le temps de prothrombine est diminué. L'albuminémie est

diminuée. Le taux de l'antithrombine III, de la protéine C et de la protéine S est normal (19).

L'agrégation plaquettaire dans la circulation pulmonaire est le facteur clé expliquant l'hypoxémie et le cœur pulmonaire avec insuffisance cardiaque (15).

Propriétés rhéologiques des érythrocytes

La déformabilité des érythrocytes est diminuée à cause de l'altération de la forme cellulaire, de la diminution de la fluidité de l'hémoglobine, et la présence d'inclusions intra-érythrocytaires chez les splénectomisés. La diminution de la fluidité de l'hémoglobine et la présence d'inclusions intra-érythrocytaires résultent de l'excès de chaînes alpha (20).

Modifications hématologiques

Les érythrocytes des thalassémiques ont une surface plus grande pour le volume cellulaire. La rigidité dynamique de la membrane cellulaire est augmentée. Cette rigidité dynamique est influencée par la viscosité cytoplasmique qui est déterminée par la concentration cellulaire en hémoglobine, et aussi par le type et la dimension de la globine qui interagit avec cette membrane. La stabilité mécanique de la membrane cellulaire est 2 fois moins marquée que celle de l'individu normal. La densité érythrocytaire est très variable. Des gammes d'érythrocytes moins denses et plus denses que le normal se retrouvent à la fois chez un même patient. Des chaînes de globine excédentaires sont attachées à l'ossature de la membrane cellulaire. Une plus grande quantité en est retrouvée chez les splénectomisés (21).

L'activité du superoxyde dismutase érythrocytaire est significativement plus augmentée chez les bêta 0 thalassémique/ hémoglobine H. Cette augmentation est liée à des anomalies spécifiques à la thalassémie. Ce qui peut être à l'origine d'une destruction plus rapide des globules rouges. L'augmentation de l'activité du superoxyde dismutase est due au superoxyde généré en grande quantité à cause de l'accumulation des chaînes de globines excessive (22).

Modifications somatiques

Dans les pays où la transfusion sanguine est inadéquate ou non suffisamment sécurisée, la survie de certains patients qui nécessitent une transfusion sans en pouvoir bénéficier est grevée de : déformation et de fracture osseuses, de tumeurs hématopoïétiques extra médullaires, d'ulcères de jambes, d'hémolyse auto-immune, et en post splénectomie : d'accidents thromboemboliques et d'infection (23).

Splénectomie

Indications

Les fonctions physiologiques de la rate sont l'hématopoïèse, la destruction des érythrocytes, la fonction hormonale dans l'hématopoïèse, destruction des leucocytes et des plaquettes, élimination des particules, fonction de réservoir, fonction immunologique, fonction de tri (24). L'hématopoïèse et la défense immunitaire sont les fonctions physiologiques principales. Les trois fonctions hématopoïétiques de la rate sont la maturation érythrocytaire, la lymphopoïèse, la sécrétion de facteurs de contrôle des facteurs de maturation. Pour la défense immunitaire, les trois fonctions principales spléniques sont la phagocytose (par la richesse en cellules phagocytaires et par le filtre capillaire, puis relayé par la présence d'opsonine), le renfort de la phagocytose (par la synthèse in situ de tuftsine qui stimule la phagocytose des polynucléaires et la properdine qui active les compléments par la voie alterne c'est à dire pour les macrophages. Celles-ci agissent comme opsonine), et enfin la synthèse d'anticorps de première stimulation (Immunoglobuline M).

La splénectomie a été indiquée à cause d'une splénomégalie énorme et de l'augmentation du besoin transfusionnel. L'hypersplénisme étant source de séquestration des éléments figurés du sang et de sécrétion de substances inhibitrices de l'hématopoïèse (25).

Laparotomie médiane et techniques alternatives

C'est l'incision la plus courante. Elle épargne les muscles et les fibres nerveuses parce qu'elle passe par la ligne blanche. La laparotomie xiphopubienne contourne l'ombilic par la gauche pour éviter l'insertion du ligament rond. Par contre, l'extension latérale de l'incision, expose au risque élevé d'éventration et d'atonie. La laparotomie médiane a l'avantage de permettre un accès à tous les organes intra abdominaux. Elle est alors adaptée à tous les besoins et à tous les temps opératoires. Par contre, elle a l'inconvénient de diminuer la capacité vitale et perturbe les échanges gazeux au niveau respiratoire. Le choix de la voie d'abord dépend, certes, de l'habitude de l'opérateur. Mais la laparotomie médiane doit être réservée aux urgences. Les autres voies de laparotomie (verticales paramédianes, laparotomie oblique, en particulier) doivent être privilégiées pour la chirurgie programmée (26).

La splénectomie par laparotomie habituelle est comparée à la méthode laparoscopique. Cette dernière présente plus de risque de passer à côté d'une rate accessoire. La conversion à la laparotomie habituelle est nécessaire quand le volume de la rate est énorme. La quantité de la perte sanguine est identique (50 ml dans les deux techniques) (27).

Une autre technique alternative est l'embolisation splénique partielle. Elle a l'avantage de laisser en place quelques tissus spléniques (28). Les avantages observés sont : la diminution des besoins en transfusion sanguine, la diminution des incidents infectieux majeurs probablement due à la préservation de la fonction immunitaire de la rate résiduelle, le maintien d'un taux plaquettaire normal réduisant ainsi le risque thrombotique, correction d'une leucopénie et d'une thrombopénie préexistantes. La technique semble alors aussi efficace, et plus sécuritaire par rapport à la splénectomie par laparotomie habituelle (29). La splénomégalie diminue. Les signes d'hypersplénisme : leucopénie, thrombocytopénie, anémie, sont améliorés (30). Une reprise de l'embolisation est parfois nécessaire. Des signes gênant comme les douleurs abdominales peuvent se rencontrer sans que des complications majeures s'ensuivent (31).

Risques liés à la splénectomie sur un terrain thalassémique

Risques infectieux

Le sepsis lié à la splénectomie est mortelle dans 50% des cas. L'antibioprophylaxie systématique est ainsi justifiée. Le germe le plus fréquemment rencontré est le *Pneumococcus Sp*. Il est impliqué dans 50% des cas (32). La complication infectieuse majeure peut s'accompagner d'une coagulation intravasculaire disséminée mortelle (33). Pourtant, la littérature parle d'autres possibilités bactériologiques comme le *Campylobacter Sp*, le *Cunninghamella bertholletiae* et le Cytomégalovirus. Les autres bactéries peuvent également se rencontrer, comme : le *Staphylococcus Aureus*, l'*Escherichia Coli*, le *Haemophilus*, le *Streptocoque*, le *Pseudomonas*, le *Méningocoque*, le *Gonocoque* qui peuvent générer des syndromes foudroyants mortels (26).

Bactériémie et septicémie à *Campylobacter Sp*

Le principal signe d'appel est la fièvre.

Bactériémie simple

Un syndrome associant une hyperthermie et une pneumonie lobaire a été rencontré chez des bêta thalassémiques splénectomisés pour hypersplénisme. Une bactériémie à *Campylobacter* a été retrouvée. Il s'agissait d'un *Campylobacter pylori* et *Campylobacter jejuni*. Les patients ne présentaient aucun signe digestif. Après antibiothérapie à large spectre, les patients ont été complètement guéris (34).

Choc septiques

Un patient a présenté une hyperthermie majeure isolée. Il est porteur d'une bêta thalassémie associée à une hémoglobinoase E. Il a été splénectomisé pour hypersplénisme neuf mois auparavant. En plus, il est porteur d'une hépatite C chronique. Un tableau de choc septique d'installations rapide et mortelle l'a emporté. L'hémoculture a montré du *Campylobacter Jejuni*.

Un autre cas de choc septique à *Campylobacter Jejuni* a été dépisté chez un patient bêta thalassémique splénectomisé, qui présente en plus une surcharge en fer.

L'antibiothérapie comprend initialement une bithérapie pénicilline-aminoside (gentamicine), puis secondairement du chloramphénicol ou de la ceftazidime (35).

Infection disséminée à *Cunninghamella bertholletiae*

Cunninghamella bertholletiae est souvent considéré comme un contaminant de laboratoire.

Cette mycose peut occasionner une infection opportuniste chez les patients immunocompromis comme les bêta thalassémiques (36).

Infection à Cytomegalovirus

Une plus grande prévalence d'anticorps contre le Cytomégalovirus s'observe chez les patients thalassémiques. La prévalence est encore plus grande chez les patients splénectomisés. Cela peut être responsable, au moins en partie, de la perturbation immunologique et de la susceptibilité aux autres infections. Une transfusion de sang sécurisé doit être de règle pour les thalassémiques anti-CMV négatifs (37).

Perturbations immunitaires

Des perturbations immunitaires sont observées chez les patients thalassémiques splénectomisés. Les conséquences immunologiques de la splénectomie se manifestent principalement lorsque l'intervention est effectuée avant l'âge de 6 à 7 ans. Le report au delà de ce délai est alors préconisé (28). La production d'immunoglobulines par les monocytes du sang périphérique n'est pas modifiée. La synthèse d'Immunoglobulines M induite par le pokeweed mitogen est diminuée. La stimulation des lymphocytes B par les anticorps anti-mu et anti-alpha seuls ou associés aux facteurs de croissance des lymphocytes B est significativement plus marquée chez les patients splénectomisés (38). Le taux de l'immunoglobuline M reste bas au moins pendant 2 ans après la splénectomie (39).

Il y a une dysfonction des polynucléaires (40). La perturbation de la fonction chimiotactique n'est pas démontrée (41).

Il n'y a pas de modification de la capacité phagocytaire réticuloendothéliale du foie chez les patients bêta thalassémiques (42).

Le taux en interleukines IL-6 et le TNF-alpha est significativement très augmenté chez les bêta thalassémiques splénectomisés. Le taux plaquettaire est plus élevé. Ce qui plaide en faveur du rôle possible de l'interleukine IL-6 et du TNF-alpha dans la thrombocytose réactionnelle (43).

Il y a 10 fois plus de lymphocytes B, et 2 fois plus de lymphocytes T4 et T8. Ils répondent mieux que les patients non splénectomisés au test cutané au Candida Albicans. Il y a chez certains patients une inversion du rapport T4/T8. Un enfant a eu une sérologie positive au HIV avec l'ELISA test et le Western Blot. Son rapport T4/T8 est normal (44).

Le taux en lymphocytes T4 est le plus bas. Les lymphocytes T8 montre seulement une augmentation marquée chez les splénectomisés. Une sous population de lymphocytes T circulant inhabituel appelé anticorps anti- T6 monoclonal sont détectés. Une apparence complètement modifiée des lymphocytes thymocyte-like lymphocytes T et une normalisation du rapport T4/T8 sont observées en incubation in vitro de lymphocytes sur un extrait de thymus. Ce qui peut suggérer une carence de maturation phénotypique thymus-dépendante des lymphocytes T (45).

Il y a une augmentation du nombre de lymphocytes et de lymphocytes sous types T11+, T3+, T4+, T8+ (46).

Risques thromboemboliques

Perturbations du profil de la coagulation

Il y a une hyperagréabilité plaquettaire en particulier chez les patients splénectomisés. Le taux sérique en PAF (Platelet Activating Factor) est double par rapport à celui des patients non splénectomisés. L'ADP entraîne une agrégation normale ou diminuée chez les bêta thalassémiques majeurs, et au contraire augmentée chez les patients splénectomisés (47).

Les facteurs de coagulation produits par le parenchyme hépatique sont diminués : I, II, V, VII, IX, et X. l'activité du facteur VIII est normale. Il n'y a pas de différence significative entre l'activité du complexe prothrombinique entre les patients splénectomisés et non splénectomisés, et entre ceux qui reçoivent ou pas de la vitaminothérapie K. L'activité de la kallicréine et de la HMWK (High Molecular Weight Kininogen) est également déprimée (48).

Des fragments de la prothrombine sont augmentés. Le taux de l'inhibiteur de la protéine C, et le rapport Activateur de la protéine C/ inhibiteur de la protéine C restent inchangés. Il n'y a pas d'hyper consommation de la protéine C (49).

Les facteurs de risque supplémentaires comprennent : la thrombocytose post splénectomie persistante, la fibrillation auriculaire, le diabète sucré insulino-dépendant (50).

Thrombose de l'artère pulmonaire

De multiples microthrombi, qui sont principalement composés de plaquettes sont observés au niveau des artérioles pulmonaires et des microcirculations chez des cas de

patients thalassémiques splénectomisés. Ce qui explique l'hypoxémie et la dysfonction respiratoire rencontrées chez ces patients (51).

De l'hypoxémie associée à une thrombose pulmonaire est observée chez des patients bêta thalassémiques porteurs d'hémoglobine E. La paroi de l'artère pulmonaire est épaissie. L'activité fibrinolytique est diminuée. L'activité antithrombine III est augmentée. L'agrégation plaquettaire à l'ADP, à la ristocétine, à l'adrénaline, et au collagène est défectueuse (52).

Thrombose de la veine porte

Des cas de thrombose de la veine porte ont été observés. La thrombose de la branche gauche est asymptomatique. Tandis que celle de la droite se manifeste par des douleurs abdominales, des nausées, associées ou non à des symptômes fébriles entre le 4^{ème} et le 13^{ème} jour post opératoire. L'échographie doppler et la tomographie computerisée montrent : soit une image de lacune intra luminale avec une obstruction partielle, soit une obstruction complète du tronc porte et de la veine mésentérique supérieure associée à une thrombose de la veine splénique, soit une thrombose complète de la veine splénique, de la veine mésentérique supérieure et de la veine porte, associée à la constitution d'une circulation collatérale rétrogastrique.

La reperméabilisation de ces réseaux veineux s'est produite spontanément ou après l'institution d'une thérapeutique anticoagulante. L'imagerie de contrôle montre par la suite soit une résolution complète de l'obstruction soit une transformation cavernomateuse du tronc (53).

Perturbations hématologiques

Les perturbations hématologiques concernent surtout les globules blancs et les plaquettes. Le taux plaquettaire reste élevé pendant quelques semaines à quelques mois. Des antiagrégants plaquettaires sont prescrits quand le taux dépasse 1 million par mm³ (28).

Anémie

L'anémie est liée à une diminution de la déformabilité des globules rouges (54).

Des fragments de globine dénaturée sont attachés aux composantes du squelette structural des globules rouges des thalassémiques. Cette anomalie peut contribuer à la mort prématurée de la cellule chez les bêta thalassémiques majeurs (55).

Les globules rouges des patients splénectomisés contiennent beaucoup plus de globuline attachée au stroma (56).

Perturbations des paramètres respiratoires

Des micro thrombi multiples principalement constitués de plaquettes sont observés au niveau des artéioles pulmonaires et des microcirculations. Ce qui donne une explication sur l'agrégation plaquettaire spontanée dans le sang total, et peut être un facteur additionnel à la progression de la dysfonction pulmonaire et à l'hypoxémie rencontrées chez les patients thalassémiques splénectomisés (57).

De l'épanchement pleural bilatéral a été rencontré après un épisode d'infection systémique sans affection pulmonaire. Il s'agit d'un épanchement de nature exsudative. Le patient en question est porteur d'une masse hématopoïétique médiastinale postérieure. Il nécessite une pleurodèse bilatérale avec du talc chirurgical (58).

La gazométrie montre une PaO₂ inférieure à la normale. Elle est inférieure à 80mmHg chez certains patients (59).

Perturbation de la fonction hépatique

Une atteinte fibreuse du foie est liée à la surcharge en fer. Le degré de gravité va d'une légère augmentation du contenu en tissu fibreux jusqu'à la fibrose sévère et au stade cirrhotique. La sévérité de la fibrose corrèle avec la concentration hépatique en fer et à l'âge du patient. Les lésions hépatiques s'accroissent quand la concentration hépatique en

fer dépasse 3%. La chélation retarde l'installation de la fibrose. La sidérose parenchymateuse est relativement plus élevée chez les patients splénectomisés (60).

Perturbations endocrinologiques

Des cas d'insulinorésistance occasionnant une intolérance au glucose ont été rencontrés chez des enfants thalassémiques polytransfusés splénectomisés (61).

Thérapeutiques alternatives

Transfusion sanguine

Le maintien d'un taux d'hémoglobine valable est utile pour la croissance et le développement normaux de l'enfant. Un régime de transfusion massive permet de maintenir un taux d'hémoglobine et un hématocrite au dessus de 12-13g/dl et de 35%. Mais une chélation intensive est nécessaire pour éviter les ravages occasionnés par la surcharge en fer. La transfusion de néocytes, c'est à dire des globules rouges dont l'âge moyen est de 30 jours, permet une réduction des besoins transfusionnels (62). La surcharge en fer est alors diminuée. La qualité de vie est alors potentiellement meilleure (63).

L'utilisation de la déferoxamine semble augmenter le risqué de septicémie à yersinia (64).

La transfusion multiple entraîne une modification de la répartition des sous types de lymphocytes T : le rapport T4/T8 est inversé chez les patients de sexe masculin dont l'âge de début de la transfusion est plus jeune (65).

La transfusion sanguine multiple et la chélation intensive ont des coûts élevés (66).

Le paludisme iatrogène et l'infection par l'hépatite B sont rencontrés respectivement dans 6,4% et 15,5% des patients (67).

Des symptômes associant hypertension artérielle, crises convulsives ou céphalées intenses, et une hémorragie cérébrale ont sont rapportés après de multiples transfusions.

Ils semblent non liés à une surcharge volumique mais plutôt à des substances vasopressives. Des facteurs liés au terrain peuvent également y contribuer (68).

Des anticorps antinucléaires sont dépistés chez des patients polytransfusés, présentant un taux plus élevé de ferritine sérique, qui sont porteurs d'antigène de surface des virus de l'hépatite B, et un anticorps anti-hépatite C (69).

Un hypogonadisme hypogonadotrope séquelaire est redoutable. Les patients ont un taux bas d'hormone de croissance, et une réponse normale avec le test au GNRH, mais diminuée avec le test à la FSH. Il y a également un déficit en hormone gonadotrope hypophysaire. Il y a également une hypothyroïdie infra clinique (70).

Le retard de croissance est fréquemment rencontrée chez les patients bêta thalassémiques. L'étude chez des patients de petite taille (taille < -1,8 déviations standard) montre que le retard est plutôt d'origine hypothalamique que hypophysaire. Le retard dans le début de la thérapie à visée chélateur ainsi que l'hémossidérose semblent jouer un rôle dans l'apparition de ce retard de croissance (71).

L'activité érythropoïétique diminue au fur et à mesure de l'évolution de la maladie. Il n'y a pas de corrélation entre cette activité et le sexe, ou les signes cliniques, ou le degré d'anémie, ou la splénectomie, ou la chélation de fer, ou la thérapie transfusionnelle (72).

Alternatives à la transfusion sanguine

L'augmentation de la synthèse des gènes gamma par l'érythropoïétine recombinante humaine représente une nouvelle approche thérapeutique de la bêta thalassémie. Une étude prospective suisse sur 26 patients a utilisé l'érythropoïétine recombinante humaine à la dose initiale de 500ui/kg en sous cutanée 3 fois par semaine pendant 2 mois au minimum, pendant lesquels aucune transfusion sanguine n'a été effectuée. Un taux d'hémoglobine permanente supérieure à 8g/dl est considérée comme la réponse à l'érythropoïétine recombinante humaine. Un taux inférieur à 8 ou qui n'augmente pas par rapport au taux antérieur après 4 semaines amène à augmenter la dose d'érythropoïétine à 1000ui/kg 3 fois par semaine et pendant 4 autres semaines. 16 d'entre eux ont reçu une supplémentation en fer. Le taux de réticulocytes, la créatinine,

l'urée sanguin et urinaire, les transaminases (ALAT et ASAT), la phosphatase alcaline, la ferritine, le pourcentage en hémoglobine F et en cellules F ont été analysés régulièrement. L'érythropoïétine a été arrêtée chez 3 patients à cause de la diminution du taux d'hémoglobine en dessous de 7. L'administration a pu être poursuivie sans besoin de transfuser seulement chez 3 patients. Les facteurs limitant retrouvés sont : le génotype bêta modéré, la splénectomie, la réponse réticulocytaire avant l'administration d'érythropoïétine recombinante, et l'observance thérapeutique du patient (73).

La concentration des globules rouges en calcium est significativement augmentée, en particulier chez les splénectomisés (74).

Conditions per opératoires

Anesthésie chez le bêta thalassémique

Anesthésie générale

Consultation pré anesthésique et préparation du patient

Préparation

Le jeûne prolongé induit un stress et un déficit hydrique. Il est admis de donner des liquides clairs (3ml/kg d'eau sucrée) jusqu'à 2h avant l'induction. La durée du jeûne préopératoire pour les soldes est d'au moins 6h.

La prise en charge des enfants vus en urgence avec un estomac plein ou avec un reflux gastro-oesophagien ou une pathologie gastro-intestinale est différente. Au décours du traumatisme, un jeûne de 6-8h n'élimine pas le risque d'avoir un liquide gastrique acide.

La cimétidine donnée 1h avant l'induction : 5mg/kg per os ou 40mg/kg par voie rectale ou IV permet de réduire cette acidité.

Prémédication

La prémédication diminue l'anxiété liée à la chirurgie et à la séparation de l'enfant d'avec ses parents, et doit permettre une induction plus douce et moins compliquée. Les benzodiazépines sont les plus prescrites, en raison de leurs index thérapeutique élevé, rares effets secondaires, administration possible par différentes voies. Seul le midazolam à la dose de 0,5mg/kg permettrait une amélioration des conditions d'induction sans allongement cliniquement significatif du réveil alors que le diazépam (0,5 mg/kg) est inefficace.

Parmi les agents anticholinergiques, l'atropine est la plus utilisée. Elle est efficace par voie rectale à la dose de 0,025mg/kg ou per os à la dose de 0,02mg/kg. Les effets sur la fréquence cardiaque et la sécheresse oropharyngée ne sont pas significativement différents de ceux d'une dose de 0,01mg/kg IM, mais l'admission est moins douloureuse. L'atropine traverse la barrière hémato-encéphalique, et peut entraîner une agitation, une confusion voire des hallucinations. Si elle est donnée trop tôt avant l'arrivée en salle d'opération, l'effet vagolytique peut avoir disparu lors de l'induction de l'anesthésie. C'est pourquoi, l'atropine n'est plus prescrite systématiquement en prémédication. Mais, l'augmentation du tonus parasympathique par rapport au tonus sympathique (comparé à l'adulte), expose l'enfant à une fréquence accrue de réaction vagale (bradycardie). C'est pourquoi l'atropine doit être injectée dès la survenue d'une bradycardie sans en attendre l'aggravation, d'autant que son délai d'action est influencé par la fréquence cardiaque (75).

Bilans cliniques et biologiques

L'hémoglobine de 10g/dl est la limite inférieure acceptable pour la chirurgie programmée ayant un risque hémorragique. Mais la valeur doit tenir compte de l'âge (18 g/dl à la naissance, 11 à 6 mois, valeur adulte à partir de 1an). La proportion d'Hémoglobine F et d'Hémoglobine A varie en fonction de l'âge. A partir de 7 mois, toute l'Hémoglobine est de type adulte.

Un autre point important est la recherche d'une maladie hématologique prédisposant à un saignement excessif. L'hémophilie, la maladie de Von Willebrand et une

thrombopénie sont recherchées en priorité. Il faut s'enquérir d'une prise récente d'acide acétylsalicylique ou d'antiagrégant plaquettaire. C'est lorsque l'interrogatoire est en faveur d'antécédents hémorragiques d'une pathologie prédisposant au saignement ou que l'enfant n'a pas atteint l'âge de la marche que le bilan d'hémostase (temps de céphaline + activateur, numération plaquettaire) doit être systématiquement demandé. La thalassémie expose à des incidents d'hémolyse et d'anémie post chirurgicales.

La radiographie thoracique ne présente aucun intérêt chez l'enfant sain. Il peut être intéressant pour rechercher une atelectasie localisée si l'enfant a une infection respiratoire récente.

Le bilan systématique est remis en question. La prescription systématique du Temps de céphaline activateur, le taux de prothrombine, le temps de saignement, l'examen urinaire peut être abandonnée au profit d'une prescription sélective fondée sur l'interrogatoire et l'examen clinique. L'augmentation des tests peut devenir plus néfaste que bénéfique. En cas de suspicion clinique de diathèse hémorragique, des résultats anormaux augmentent la probabilité de saignement.

L'ionogramme sanguin n'est pas justifié chez l'enfant asymptomatique, et ne sera demandé qu'en cas de troubles digestifs, de déséquilibres acido-basiques et de prise de diurétique.

La recherche de groupe sanguin, d'agglutinines irrégulières ne se justifie que pour les interventions comportant un risque hémorragique reconnu (75).

Interprétation de la ferritinémie

30% de la variation de la ferritine sérique est corrélée à la quantité de sang transfusé et à la variation de l'alanine transférase. Une faible partie de la variation est liée au métabolisme martial.

La concentration de la ferritine liée à la concanavaline A corrèle avec la quantité cumulative de sang transfusé en deçà de 100 unités. La corrélation n'est plus valable au delà.

La ferritinémie chez un patient présentant une surcharge en fer semble liée aux effets de l'augmentation de la synthèse de ferritine et de la libération des ferritine intracellulaire à partir des cellules détruites. Une simple relation entre la ferritine sérique et le capital de

fer ne peut être fiable pour une ferritinémie dépassant 4000 microgrammes/l ou pour une quantité cumulative de sang transfusé dépassant 100 unités (76).

La concentration de la ferritine sérique est inappropriée pour le reflet de la charge transfusionnelle à cause de la limitation de la synthèse d'apoferritine, et de la conversion de la ferritine en hemosidérine (77).

Modifications de la fonction rénale

Des dépôts de fer peuvent se faire au niveau du parenchyme rénal. Un stress oxydatif ainsi généré peut être un des facteurs favorisant la lésion rénale. Il n'y a pas de modification significative de la clearance de la créatinine. Il y a significativement plus d'excrétion urinaire de protéine. De l'aminocidurie a été observée chez 16% de patients. L'électrophorèse des protéines urinaires montre un profil anormal avec une augmentation des bandes de faible poids moléculaire. L'osmolalité urinaire matinale est basse (78).

Monitoring

Une étude rétrospective a été effectuée chez 100 enfants thalassémiques splénectomisés. Ils sont séparés en 2 groupes en fonction de leur état post opératoire. L'un, comprenant 84 enfants qui ne présentent aucun incident particulier. Les 16 autres présentent une hypertension artérielle immédiatement en post opératoire. Les chiffres tensionnels systoliques et diastoliques sont significativement augmentés dans les deux groupes pendant l'intervention. Les fréquences cardiaques sont significativement élevées en début d'intervention, et retournent à la normale en fin d'intervention. Tous les patients du groupe 2 sont mis sous diurétiques et sous antihypertenseurs. 3 d'entre eux présentent des crises convulsives malgré la bonne prise en charge thérapeutique, dont un présente un déficit neurologique post critique (79).

Prescriptions périopératoires

Equipements et monitoring

Equipement de la salle d'opération

Table d'opération

La table d'opération doit être spécifique aux différents types de chirurgie. Elle doit permettre aussi de réagir immédiatement aux différentes situations comme l'hypovolémie ou l'embolie gazeuse par le positionnement en Trendelenburg. Son utilisation doit être possible pour les différentes tranches d'âge. La table radiante est utile surtout pour les nouveaux-nés et les prématurés.

Température ambiante

La surveillance de la température est utile. L'hypothermie modérée ($> 34^{\circ}\text{C}$) n'altère pas la qualité du réveil post anesthésique chez l'enfant et le nourrisson. Une hypothermie profonde est délétère au niveau respiratoire, cardiovasculaire, hémostatique et pharmacocinétique. La prise en charge de l'hypothermie nécessite des moyens passifs et actifs en fonction de son degré de gravité. La température de la salle doit être également adaptée, pour éviter l'effet de gradient thermique pouvant aggraver l'hypothermie.

Dispositif de perfusion et de transfusion

Le dispositif de perfusion doit permettre une administration précise des apports hydro-électrolytiques.

Le dispositif de transfusion doit permettre l'accélération et le réchauffement du sang à administré pour éviter l'hypothermie, et pour prendre en charge à temps le choc hémorragique secondaire à une chirurgie hémorragique.

Sécurité et thérapeutique d'urgence

Le circuit d'aspiration doit être disponible. Un manomètre réglant les différents niveaux de pression est nécessaire pour vidanger l'estomac, ou réaliser une aspiration trachéale (pression <50-100mmHg). Un jeu de sondes est utile.

Le défibrillateur doit être à la portée de la main. 2-4 joules/kg est préconisé pour la cardioversion chez l'enfant.

Ventilation mécanique

Nombreux sont ceux qui pensent que la ventilation manuelle est supérieure à la ventilation mécanique en particulier pour ce qui concerne l'appréciation de la compliance pulmonaire et de la ventilation alvéolaire. La ventilation assistée continue et régulière est par contre indispensable quand c'est adapté à l'âge de l'enfant. Celle-ci permet de libérer les mains de l'anesthésiste. Le réglage en fonction de l'âge et des conditions physiologiques permet d'assurer une hématose et une épuration du CO₂ satisfaisantes, au mieux, analysées par les différentes données du monitoring.

Monitoring

Stéthoscopes précordial et oesophagien

Le stéthoscope précordial est un élément essentiel et simple pour assurer le monitoring ventilatoire. La surveillance de la fréquence cardiaque y est associée. Le stéthoscope

oesophagien peut être placé au niveau du tiers distal de l'œsophage quand l'enfant est intubé, pour permettre une surveillance continue.

Oxymétrie de pouls

Elle nécessite l'emploi de capteurs pédiatriques. Elle apporte une information pertinente sur l'oxygénation. Cela permet de réagir immédiatement en cas de désaturation artérielle qui peut survenir à n'importe quel temps de la procédure anesthésique. L'utilisation d'une oxymétrie diminue la fréquence des épisodes de désaturation grave ($\text{SpO}_2 < 85\%$ pendant plus de 30s). la survenue d'une hypoxie aiguë est détectée plus rapidement par l'oxymètre que par l'analyse de modifications des différents signes vitaux (fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, pression artérielle) ou de la coloration cutanée, et cela indépendamment de l'expérience de l'anesthésiste. Les limites de l'oxymétrie sont les chiffres hémoglobiniques anormaux compte tenu des spectres d'absorption utilisés, la grande sensibilité aux artéfacts dus à l'ambiance lumineuse des blocs opératoires, à la mobilisation du capteur, aux interférences du bistouri électrique, à la diminution de la pulsatilité artérielle en cas d'hypothermie ou de collapsus.

Capnométrie

Elle permet surtout la surveillance des complications graves comme le débranchement du circuit, l'embolie gazeuse, l'hyperthermie maligne. L'utilisation de la pression télé-expiratoire de CO_2 (PETCO_2) pour le réglage des paramètres respiratoires doit par contre être prudente. Il faut tenir compte de l'état cardiovasculaire et pulmonaire du patient. La corrélation PaCO_2 et PETCO_2 n'est étroite qu'en cas de poumon sain et d'absence de cardiopathie cyanogène.

Electrocardioscope

La surveillance de l'électrocardiogramme est obligatoire. Elle permet de détecter une bradycardie, des extrasystoles auriculaires et ventriculaires, un rythme jonctionnel. L'analyse de la dérivation DII apporte le plus d'information sur l'onde P et l'aspect du complexe QRS. L'analyse du segment ST est réservée à l'anesthésie en cardiologie. L'analyse de la variation de la fréquence cardiaque est interprétée en fonction de la fréquence cardiaque rapportée à l'âge. Les étiologies principalement suspectées devant une dégradation de la fréquence cardiaque (bradycardie) sont une maladie cardiovasculaire sous-jacente, un surdosage en anesthésie halogénée, une hypoxie.

Pression artérielle

La technique de mesure non invasive est la plus simple. Les variations de la pression artérielle chez l'enfant au cours de l'anesthésie sont indispensables pour objectiver une hypovolémie : la diminution de la pression artérielle est l'un des premiers signes d'hypovolémie. Le brassard doit être adapté à l'enfant. Un brassard trop petit surestime la pression artérielle. La mesure manuelle et ponctuelle de la pression artérielle non invasive par brassard est la valeur de référence chez l'enfant.

Pression veineuse centrale

La pression veineuse centrale mesurée à la jonction de la veine cave et de l'oreillette droite permet l'évaluation continue ou ponctuelle du volume sanguin circulant et de la précharge du ventricule droit en l'absence de pathologies pulmonaires ou cardiaques graves associées. Ce monitoring est indiqué en anesthésie pédiatrique au cours de la chirurgie avec pertes liquidiennes ou hémorragiques importantes. Il est également justifié en cas de pathologie cardiaque ou rénale pour lesquelles un remplissage vasculaire adapté à la volémie permet d'éviter tout phénomène de surcharge. De grandes variabilités dans les mesures sont observées en fonction de l'existence d'une ventilation mécanique associée, de la position du capteur, de la mise en place des

écarteurs, de la position proclive ou Trendelenburg. Une pression veineuse centrale à 0 est en faveur d'une hypovolémie, alors qu'une pression supérieure à 7-8 mmHg est en faveur d'une dysfonction myocardique, d'une persistance de la circulation fœtale voire d'un pneumothorax. La veine jugulaire interne est le site de ponction le plus répandu. L'abord fémoral, bien que potentiellement thrombogène et septique, peut être utilisé en cas de non obtention de la jugulaire.

Débit urinaire

La sonde urinaire est posée aseptiquement après induction anesthésique. La surveillance de la diurèse horaire est indiquée en cas de chirurgie hémorragique, de chirurgie de longue durée, de chirurgie urologique et en neurochirurgie.

Saignement peropératoire

Il faut peser régulièrement les compresses et les champs opératoires. 1 mg de sang correspond approximativement à 1ml de saignement. La mesure par microméthode de l'hématocrite et celle de l'hémoglobine permet par ailleurs d'évaluer le retentissement hématologique du saignement pour guider sur l'indication de la transfusion.

Monitoring de la température

Il est nécessaire pour dépister une hypothermie accidentelle ou une hyperthermie maligne.

Monitoring du bloc neuromusculaire

Il permet de mesurer le relâchement musculaire nécessaire à l'intubation, à la chirurgie et la dépression neuromusculaire résiduelle. Pour cette dernière, la précision des

mesures obtenues avec le double burst stimulation (DBS) est supérieure à celle des trains de 4 chez l'enfant.

Surveillance de la glycémie et de la bandelette urinaire

Le monitoring de la glycémie peut révéler une intolérance au glucose éventuelle, ou au contraire une hypoglycémie nécessitant un apport glucosé ponctuel. De même, la surveillance au moyen de la bandelette urinaire permet de détecter une cétonurie ou une hématurie nécessitant une thérapeutique précise.

Autres moyens de surveillance

Parler des outils et moyens de monitoring plus ou moins invasifs comme la surveillance de la pression artérielle sanglante, l'échographie et le doppler, l'exploration hémodynamique droite, la mesure de la pression partielle transcutanée semble trop prétentieux pour un pays pauvre comme Madagascar (80).

Les agents anesthésiques

Morphinique

La morphinique n'est pas prescrite. Cette attitude est répandue à Madagascar. Les hypnotiques disponibles n'ont pas d'effets analgésiques associés. Le protoxyde d'azote n'étant pas utilisé.

Hypnotiques

Les halogénés

L'halothane est un des agents de choix pour l'induction chez l'enfant, tandis que l'isoflurane l'est pour l'entretien. Le coefficient de solubilité sang/gaz de l'halothane est élevé. La CAM (concentration alvéolaire minimale 50%) de l'halothane est de 0,9% chez le grand enfant. L'halothane diminue la fréquence cardiaque de 10% sous 1 CAM. Il diminue le débit cardiaque et le volume d'éjection systolique de 25% à 1CAM. Cet effet inotrope négatif serait lié à la baisse de la compliance myocardique et à l'immaturation myocardique. Le baroréflexe n'est pas mature et est fortement déprimé lors de l'administration d'halothane. L'administration d'atropine à 20µg/kg augmente la fréquence cardiaque et le débit cardiaque de 15-20%. L'halothane diminue la pression artérielle par son action inotrope négative.

Les halogénés entraînent une dépression respiratoire dose-dépendante. Ils diminuent le volume courant de 35%, la ventilation minute de 25%, et le débit inspiratoire moyen de 20% , et la fréquence respiratoire diminue de 15% à sous l'halothane à une concentration de 1,5% associé au protoxyde d'azote. L'élévation du CO₂ télé-expiratoire traduit la dépression respiratoire. Cette dépression est d'origine centrale. Les halogénés diminuent la CRF. La réponse ventilatoire au CO₂ est diminuée. La réponse ventilatoire à l'hypoxie est abolie pour une concentration voisine de la CAM. L'halothane est le mieux toléré des halogénés: l'incidence de toux est de 4% , et celle des laryngospasmes de 3%.

Au niveau du système nerveux central, les halogénés diminuent de manière dose-dépendante la consommation cérébrale en oxygène. Jusqu'à 0,6 CAM, le débit sanguin cérébral n'est pas modifié. Quand on dépasse la CAM, le débit sanguin cérébral augmente, et la résistance vasculaire diminue.

Au niveau hépatique : l'incidence des hépatites induites par l'halothane est plus faible chez l'enfant. On observe une augmentation du gamma-glutamyl transférase et des transaminases en cas d'administration répétée.

Thiopental

C'est un agent d'induction rapide en raison de sa forte liposolubilité. Le thiopental est presque exclusivement lié à l'albumine. Son métabolisme est principalement hépatique, par oxydation aboutissant à la formation de métabolites inactifs. La clairance est plus élevée chez l'enfant (6,6 ml/kg/min contre 3,1 ml/kg/min chez l'adulte). Cela est dû à une augmentation relative de la masse hépatique chez l'enfant, et à une plus grande activité enzymatique. La demi-vie d'élimination est de 6h, contre 12 h chez l'adulte, après injection unique. La disparition des effets du thiopental, après administration unique, dépend des phénomènes de redistribution. En cas de forte dose ou de réinjections, les phénomènes d'élimination jouent un rôle plus marqué. Ce raccourcissement de la demi-vie pouvant expliquer la rapidité du réveil chez l'enfant. Les doses nécessaires à l'induction est 4-5mg/kg.

La pression artérielle diminue secondairement à un effet de presseur myocardique. Il y a une diminution des résistances vasculaires périphériques. Ces effets sont modérés chez l'enfant, sauf en cas d'hypovolémie, ou de déshydratation, ou de jeûne prolongé, de la dose et de la vitesse d'administration. La dépression respiratoire est dose-dépendante. L'apnée est transitoire. Les chocs anaphylactiques sont rares (81).

Diurétiques et antihypertenseurs

Ils sont nécessaires en post opératoires chez les enfants qui présentent une hypertension artérielle persistante en post opératoire immédiate. Pourtant malgré leur prescription, des complications neurologiques majeures comme les crises convulsives compliquées de déficit neurologique ne sont pas prévenues (79).

Une autre étude comparative sur 90 enfants thalassémiques splénectomisés. 40 d'entre eux reçoivent 1mg/kg de furosémide en pré opératoire. Les 50 autres servent alors de témoin. Pendant l'acte anesthésique, il y a une augmentation significative de la fréquence cardiaque, et de la pression artérielle systolique et diastolique dans les 2 groupes. Les chiffres se normalisent en fin d'intervention dans le groupe furosémide. Néanmoins, une augmentation des chiffres tensionnels au dessus de 130/90 mmHg

apparaît chez 20% d'entre eux pendant les 24 premières heures, contre 18% dans l'autre groupe. Aucune anomalie neurologique n'est observée dans le groupe furosémide, lorsque 3 présentent des crises convulsives dans l'autre groupe. La prescription de furosémide en pré opératoire ne prévient pas ainsi de l'hypertension pendant la splénectomie chez les thalassémiques. Elle préviendrait peut être des complications neurologiques (82).

Antibiotiques et vaccins

L'administration de pénicilline, et de vaccins est préconisée (28). L'administration du vaccin « stimule » la relève hépatique quant à la défense immunitaire surtout pour ce qui concerne l'opsonisation (25). L'antipaludéen est systématiquement prescrit, étant donné que Madagascar est un pays d'endémie palustre.

Antiagrégants plaquettaires

Des antiagrégants plaquettaires sont prescrits quand le taux plaquettaire dépasse 1 million par mm^3 (28).

Après l'administration d'aspirine ou de persantine, l'hypoxémie s'améliore. Une augmentation significative de la PaO_2 est ainsi observée. L'hypoxémie en question est en grande partie liée à une agrégation plaquettaire réversible (59).

Antibioprophylaxie

La prophylaxie par la pénicilline est préconisée. Une étude compare la pénicilline per os deux prises par jour, et l'injection intramusculaire une fois toutes les 3 semaines. La compliance est suivie par le dosage de l'activité antibactérienne urinaire. L'observance thérapeutique semble plus effective avec le régime injectable (83).

Corticothérapie

La prescription de stéroïde s'avère bénéfique dans le cadre de l'association thalassémie-anémie hémolytique auto-immune (84).

Le test de Coombs direct devient négatif après 15 jours à 8 mois de traitement (85).

Par contre, l'administration de corticostéroïde semble d'aucun secours, sinon dangereux dans le cadre de l'hépatopathie chronique chez les enfants thalassémiques (86).

Transfusion et apport hydro-électrolytique

La perfusion peropératoire permet de corriger les perturbations hydroélectrolytiques induites par la préparation (jeûne) préopératoire et par les pertes liquidiennes chirurgicales. L'emploi de soluté salé isotonique comme le Ringer Lactate contenant 1 ou 2% de glucose permet de remplacer le déficit hydrique et l'apport de glucose suffisant pour maintenir une normoglycémie sans augmentation de la lipolyse.

L'utilisation des produits sanguins labiles doit être raisonné à cause des risques de transmission de maladies infectieuses et des risques immunologiques. Les objectifs de la transfusion sont : le maintien de la volémie, le transport d'oxygène et la correction du saignement. Le concentré globulaire est décidé non en fonction du taux d'hémoglobine dont le limite inférieure acceptable est discutée en fonction de l'état de l'enfant, mais en fonction du transport optimal de l'oxygène. L'apport de plasma frais et de plaquettes se discute à partir d'une hémorragie supérieure à une masse sanguine. Les techniques de pointe comme la transfusion autologue différée ou programmée, l'hémodilution normovolémique intentionnelle, ou la récupération de sang périopératoire, bien que d'une efficacité indiscutable, ne sont pas encore à la portée du milieu hospitalo-universitaire malgache en raison des facteurs logistiques et sécuritaires limités (87).

4. Conclusion

La bêta thalassémie majeure est une hémoglobinopathie rarement rencontrée à Madagascar. Des morbidités réelles ou potentielles sont rencontrées à cause des modifications et ou des complications liées à la maladie. Le patient bêta thalassémique peut être un insuffisant respiratoire, un insuffisant cardiaque potentiel, et un immunodéprimé, en plus de l'anémie chronique dont il est porteur.

La prise en charge anesthésique du patient démontre les difficultés rencontrées dans le cadre de l'environnement hospitalo-universitaire malgache. La pauvreté est un facteur limitant majeur aussi bien dans la prise en charge à court terme que dans le suivi à long terme du patient thalassémique. Le diagnostic précis de la pathologie a nécessité le passage du patient par l'île du département français d'outre-mer. La splénectomie étant une thérapeutique symptomatique alternative à la polytransfusion, et à la transplantation médullaire. Elle occasionne des états morbides infectieux, hématologique, immunologique, cardiovasculaire et respiratoire à côté de ceux qui sont spécifiques à la thalassémie. Les drogues anesthésiques disponibles ne satisfont pas au minimum de sécurité nécessaire : certaines molécules manquent. L'équipement et la surveillance laissent à désirer : un grand progrès est à mener. La prescription périopératoire est aléatoire. Le pronostic du patient est hasardeux.

A notre avis, un effort de la part de toutes les entités concernées doit être mené pour étoffer l'arsenal thérapeutique en anesthésie et réanimation malgache. Une formation et recyclage doivent être adressés régulièrement aux opérateurs médicaux et paramédicaux impliqués dans cette spécialité d'avenir. Une campagne nationale doit évaluer l'incidence et la qualité de vie des thalassémiques à Madagascar, étant donné que la littérature universitaire en est loin d'être exhaustive.

5. PERMIS D'IMPRIMER

6.

7.

LU ET APPROUVE

Le président du mémoire,

Signé Professeur RANDRIAMIARANA Joël Mialimanana

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Doyen de la Faculté de

Médecine d'Antananarivo

Signé Professeur RAJAONARIVELO Paul

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Terzoli S ; Fontanelli G ; Carnelli V. Treatment of thalassemia. *Pediatr Med Chir*, 1984, 6:6, 753-4
2. Ballas SK. Betathalassaemia syndrome. *Am J Med Genet*, 1997, 69 :2, 196-9
3. Laws HL ; Burlingame MW ; Carpenter JT ; Prchai JT ; Conrad ME. Splenectomy for hematologic disease. *Surg Gynecol Obstet*, 1979, 149:4, 509-12
4. Leblanc T, Schaison G. Hématologie, in Sizonenko C, Griscelli C. *Précis de pédiatrie*, Paris, 1996 ; pp 636-710
5. Fabryova V. New views on the therapy of beta-thalassemia. *Vnitr Lek*, 1992, 38 :6, 603-7 Fabryova V. New views on the therapy of beta-thalassemia. *Vnitr Lek*, 1992, 38 :6, 603-7
6. Piomelli S. Management of Cooley's anaemia. *Baillieres Clin Haematol*, 1993, 6 :1, 287-98
7. Dua D ; Choudhury M ; Prakash K. *Indian Pediatr*, 1993, 30 : 7, 893-6
8. Neri A ; Brugiattelli M ; Iacopino P ; Callea V ; Ronco F. Natural killer cell activity and T subpopulations in thalassemia major. *Acta Haematol*, 1984, 71 : 4, 263-9
9. Dwyer J ; Wood C ; McNamara J ; Williams A ; Andiman W ; Rink L ; Oconnor T ; Pearson H. Abnormalities in the immune system of children with beta-thalassaemia major. *Clin Exp Immunol*, 1987, 68: 3, 621-9
10. Khalifa AS ; Maged Z ; Khalil R ; Sabri F ; Hassan O ; El Alfy M. T cell functions in infants and children with beta-thalassemia. *Acta Haematol*, 1988, 79:3, 153-6
11. Ballart IJ ; Estevez ME ; Sen L ; Diez RA ; Giuntoli J ; De Miani SA ; Penalver J. Progressive dysfunction of monocytes associated with iron overload and age in patients with thalassemia major. *Blood*, 1986, 67:1, 105-9
12. Meliconi R ; Uguccioni M ; Lalli E ; Nesci S ; Delfini C ; Paradisi O ; Lucarelli G ; Gasbarrini G ; Facchini A. Increased serum concentrations of tumor necrosis factor in beta thalassaemia : effect of bone marrow transplantation. *J Clin Pathol*, 1992, 45 :1, 61-5

13. Grant GP ; Mansell AL ; Graziano JH ; Mellins RB. The effect of transfusion on lung capacity, diffusing capacity, and arterial oxygen saturation in patients with thalassemia major. *Pediatr Res*, 1986, 20:1, 20-3
14. Sonakul D ; Fucharoen S. Pulmonary thromboembolism in thalassemic patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 1992, 23Suppl 2:, 25-8
15. Fucharoen S ; Winichagoon P ; Siritanaratkul N ; Sonakul D ; Chantarksri U ; Bunyaratvej A ; Piankijagum A ; Wasi P. Hypoxemia in thalassemia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 1992, 23 Suppl 2 :, 22-4
16. Aessopos A ; Stamatelos G ; Skoumas V ; Vassilopoulos G ; Mantzouran M ; Loukopoulos D. Pulmonary hypertension and right heart failure in patients with beta-thalassemia intermedia. *Chest*, 1999, 107:1, 96-9
17. Gabutti V ; Piga A ; Fortina P ; Miniero R ; Nicola P. Correlation between transfusion requirement, blood volume and haemoglobin level in homozygous beta-thalassaemia. *Acta Haematol*, 1980, 64 :2, 103-8
18. Eldor A ; Krausz Y ; Atlan H ; Snyder D ; Goldfarb A ; Hy Am E ; Rachmilewitz EA ; Kotze HF ; Heyns AD. Platelet survival in patients with beta-thalassemia. *Am J Hematol*, 1989, 32:2, 94-9
19. Chuansumrit A ; Hathirat P ; Isarangkura P ; Pontadit P ; Mahaphan W. Thrombotic risk of children with thalassemia. *J Med Assoc Thai*, 1993, 76 Suppl 2:, 80-4
20. Tillmann W ; Schröter W. Rheological properties of erythrocytes in heterozygous and homzygous beta thalassaemia. *Br J Haematol*, 1979, 43:3, 401-11
21. Schrier SL ; Rachmilewitz E ; Mohandas N. Cellular and membrane properties of alpha and beta thalassemic erythrocytes are different: implication for differences in clinical manifestations. *Blood*, 1989, 74:6, 2194-202
22. Yenchitsomanus P ; Wasi P. Increased eerythrocyte superoxide dismutase activities in beta-0-thalassemia/haemoglobin E and in haemoglobin H. *J Clin Pathol* , 1983, 36:3, 329-33
23. Mohamed N ; Jackson N. Sever thalassemia intermedia: clinical problems in the absence of hyper transfusion. *Blood Rev*, 1998, 12: 3, 163-70
24. Spencer RP ; Pearson HA. *Semin Nucl Med*, 1975, 5: 1, 95-102

25. Fulachier V, Gouin F. Anesthésie –réanimation pour splénectomie d’indication médicale. *Encycl Méd Chir* (Paris, France) , Anesthésie-Réanimation, 365 63 A¹⁰,3-1988, 7p.
26. Baghdadi H, Sielezneff I, Lecuyer J, Gouin F. Anesthésie-réanimation en chirurgie abdominale chez l’adulte. Répercussions des gestes chirurgicaux. *Encycl Med Chir*(Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Anesthésie –Réanimation, Fa 36-560-A-10, 2000, 5p.
27. Minkes RK ; Lagzdins M ; Langer JC. Laparoscopic versus open splenectomy in children. *J Pediatr Surg*, 2000, 35:5, 699-701
28. Wybran J. Immunologic and hematologic sequelae of splenectomy. *Acta Chir Belg*, 1983, 82:3, 212-6
29. Politis C ; Spigos DG ; Georgiopolou P ; Vrettou H ; Economidou I ; Germenis AE ; Richardson C ; Papaevangelou G. Partial splenic embolisation for hypersplenism of thalassaemia major : five year follow up. *Br Med J(Clin Res Ed)*, 1987, 294 :6573, 665-7
30. Meral A ; Sevinir B ; Sadikoglu Y ; Nacarküçük E ; Günay U. Partial splenic embolization in betathalassemia major. A case report. *Turk J Pediatr*, 2000, 42:1, 76-9
31. Stanley P ; Shen TC. Partial embolization of the spleen in patients with thalassemia. *J Vasc Interv Radiol*, 1995, 6:1, 137-42
32. Dickerman D. Bacterial infection and the asplenic host : a review. *J Trauma*, 1976, 16:8, 662-8
33. Wong HB. The spleen and splenectomy. *Ann Acad Med Singapore*, 1981, 10:4, 445-51
34. Sakrau W ; Raz R ; Levi Y ; Colodner R ; Koren A. Campylobacter bacteriemia and pneumonia in two splenectomized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1999, 18 :7, 496-8
35. Jackson N ; Zaki M ; Rahman AR ; Nazim M ; Win MN ; Osman S. Fatal campylobacter jejuni infection in a patient splenectomized for thalassemia. *J Clin Pathol*, 1997, 50:5, 436-7
36. Sands JM ; Macher AM ; Ley TJ ; Nienhuis AW. *Ann Intern Med*, 1985, 103:1, 59-63

37. Germenis A ; Politis C. Thalassemic patients are at high risk for transfusion transmitted cytomegalovirus infections. *Acta Haematol*, 1989, 82: 2, 57-60
38. Quintiliani L ; Iudicone P ; Sisti P ; Greca E ; Martini F ; Giuliani E ; Buzzonetti A ; Guglielmetti M ; Liotta I. Effects of the allogeneic stimulation on B cell function in thalassaemic polytransfused patients. *Boll Ist Sieroter Milan*, 1987, 66:4, 316-23
39. Koren A; Haasz R ; Tiatier A ; Katzuni E. Serum immunoglobulin levels in children after splenectomy. A prospective study. *Am J Dis Child*, 1984, 138 :1, 53-5
40. Falcao RP; Voltarelli JC; Bottura C. The possible role of the spleen in the reduction of nitroblue tetrazolium by neutrophils. *Acta Haematol*, 1982, 68:2, 89-95
41. Donadi EA, Falcao EP. Neutrophile chemotaxis in sickle cell anaemia, sickle cell beta zero thalassaemia, and after splenectomy. *J Clin Pathol*, 1987, 40:6, 670-2
42. Hicsönmez G ; Dalat E ; Erben G. Reticuloendothelial phagocytic function in children with beta-thalassemia major. *Acta Haematol*, 1979, 61:5, 283-7
43. Chuncharunee S ; Archararit N ; Hathirat P ; Udomsubpayakul U ; Atichartakarn V. Levels of serum inteleukine-6 and tumor necrosis factor in postsplenectomized thalassemic patients. *J Med Assoc Thai*, 1997, 80 Suppl 1 :, S86-91
44. Guglielmo P ; Cunsolo F ; Lombardo T ; Sortino G ; Giustolisi R ; Cacciola E . t-subset abnormalities in thalassemia intermedia : possible evidence for thymus unctional deficiency. *Acta Haematol*, 1984, 72 :6, 361-7
45. Choremi H ; Sidiri E ; Psarra K ; Economidou J ; Georgiopoulou P ; Politi C ; Roumeliotou A ; Papaevangelou G. Immune status of Greek patients with beta-thalassemia major negative for anti-HIV. *Blut*, 1987, 54 : 5, 267-73
46. Demopoulos CA ; Andrikopoulos NK ; Stathopoulou Sparou R. Abnormal platelet response to PAF and ADP in beta-thalassaemia. *Int J Biochem*, 1988, 20:6, 599-604

47. Romcai D ; Tositarat T ; Kulapongs P. Activities of liver cell-producing coagulation factors in thalassemic children. *Birth Defects Orig Artic Ser*, 1988, 23:5B, 237-43
48. Opartkiattikul N ; Tatsumi N ; Funahara Y ; Shirahata A ; Wongtiraporn W ; Tientadakul P ; Fucharoen S. Hemostatic alterations in beta-thalassemia/hemoglobine E patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 1999, 30 Suppl 3:, 86-9
49. Moratelli S ; De Santis V ; Gemmati D ; Serino ML ; Mart R ; Gamberini MR ; Scapoli GL. Thrombotic risk in thalassemic patients. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 1998, 11 Suppl 3:, 915-21
50. Sumiyoshi A ; Thakerngpol K ; Sonakul D. Pulmonary microthromboemboli in thalassemic cases . *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 1992, 23 Suppl 2:,29-31
51. Visudhiphan S ; Ketsa Ard K ; Tumliang S ; Piankjagum A. Significance of blood coagulation and platelet profiles in relation to pulmonary thrombosis in beta-thalassemia/Hb E. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 1994, 25:3, 449-56
52. Skarsgard E ; Doski J ; Jaksic T ; Wesson D ; Shandling B ; Ein S ; Babyn P ; Heiss K ; Hu X. Thrombosis of the portal venous system after splenectomy for pediatric hematologic disease. *J Paediatr Surg*, 1993, 20 : 9, 1109-12
53. Dondorp AM; Chotivanich KT; Fucharoen S; Silamut K; Vreeken J; Kager PA; White NJ. Red cell deformability, splenic function and anaemia in thalassaemia. *Br J Haematol*, 1999, 105:2, 505-8
54. Shinar E ; Shalev O ; Rachmilewitz EA ; Schrier SL. Erythrocyte membrane skeleton abnormalities in severe beta-thalassemia. *Blood*, 1987, 70 : 1, 158-64
55. Braverman AS ; Schwartzberg L ; Berkowitz R. Soluble and stroma-bound chains in mild and severe beta thalassemia. *Hemoglobin*, 1982, 6:4, 347-67
56. Sumiyoshi A ; Thakerngpol K ; Sonakul D. Pulmonary microthromboembol in thalassemic cases. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 1992, 23 Suppl 2, 29-31
57. Ibabao J ; Kassapidis S ; Demetis S ; Burack J ; Gordon D ; Choi K ; Braverman AS. Bilateral effusions in a beta-thalassemia intermedia patient with posterior

58. mediastinal extramedullary hematopoietic mass. *Hemoglobin*, 1999, 23:3, 249-53
59. Fucharoen S ; Youngchaiyud P ; Wasi P. Hypoxemia and the effect of aspirin in thalassemia. *Southeast Asian J trop Med Public Health*, 1981, 12:1, 90-3
60. Risdon RA ; Barry M ; Flynn DM. Transfusional iron overload: the relationship between tissue iron concentration and hepatic fibrosis in thalassaemia. *J Pathol*, 1975, 116:2, 83-95
61. Lee BW ; Tan SN ; Lee WK ; Yap HK ; Aw SE ; Wong HB. Glucose tolerance test and insulin levels in children with transfusion-dependent thalassaemia. *Ann Trop Paediatr*, 1985, 5:4, 215-8
62. Greenwalt TJ ; Zelenski KR. Transfusion support for haemoglobinopathies. *Clin Haematol*, 1984, 13 :1, 151-65
63. Spanos T ; Ladis V ; Palamidou F ; Papassotiriou I ; Banagi A ; Premetis E ; Kattamis C. The impact of neocyte transfusion in the management of thalassaemia. *Vox Sang*, 1996, 70: 4, 217-23
64. Krüger N ; Kraus C ; Tillmann W ; Schröter W. Frequent occurrence of Yersinia infection in hemosiderosis. *Monatsschr Kinderheilkd*, 1985, 133 :12, 876-8
65. De Martino m ; Rossi ME ; Muccioli AT ; Vullo C ; Vierucci A. Altered T cell subsets and function in polytransfused betathalassemia patients : correlation with sex and age at first transfusion. *Vox Sang*, 1985, 48 :5, 296-304
66. Olivieri N. Thalassemia : clinical management. *Baillieres Clin Haematol*, 1998, 11 :1, 147-62
67. Jolly JG ; Agnihotri SK ; Choudhury N ; Gupta D. Evaluation of haemotherapy in thalassaemias(20 years of indian experience). *J Indian Med Assoc*, 1992, 90:1, 7-9
68. Wasi P ; Na Nakorn S ; Pootrakul P ; Sonakul D ; Piankijagum A ; Pacharee P. A syndrome of hypertension, convulsion and cerebral haemorrhage in thalassemic patients after multiple blood transfusions. *Lancet*, 1978, 2 :8090, 602-4
69. Agarwal MB ; Viswanathan C ; Gupte SS ; Desai NG ; Vasandani D ; Bhawe AA. Anti-nuclear antibody positivity in multi-transfused thalassemia major. *Indian Pediatr*, 1992, 29:5,607-10

70. Bagnulo S ; Gianni AM ; Moscatelli F ; Stragapede L ; Acquafredda A ; Dammacco A. Long-term effects of combined therapy in patients with beta-thalassemia major. *Pediatr Med Chir*, 1998, 20:1, 33-7
71. Cavallo L ; Gurrado R ; Gallo F ; Zacchino C ; De Mattia D ; Tato L. *Clin Endocrinol(Oxf)*1997, 46 :6, 701-6
72. Manor D ; Fibach E ; Goldfarb A ; Rachilewitz EA. Erythropoietin activity in the serum of beta thalassemic patients. *Scand J Haematol*, 1986, 37 :3, 221-8
73. Nisli G ; Kavakli K ; Aydinok Y ; Oztop S ; Cetingül N ; Basak N. Recombinant erythropoietin trial in children with transfusion dependent homozygous beta-thalassemia. *Acta Haematol*, 1997, 98 :4 , 199-203
74. Suthipark KU ; Likidlilid A ; Fucharoen S ; Pootrakul P ; Shumnumsirivath D ; Ong ajyooth S ; Plaskett D ; Webb J. Red cell and plasma calcium, copper and zinc in thalassemia/ hemoglobine E. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 1991, 22 :2, 171-5
75. Ecoffey C ; Orliaguet G. Evaluation et préparation préopératoires, in Ecoffey C ; Hamza J ; Meistelman C. *Anesthésiologie pédiatrique*, Flammarion,Paris, 1997,pp 63-70
76. Worwood M ; Cragg SJ ; Jacobs A ; McLaren C ; Ricketts C ; Economidou J. Binding of serum ferritin to concanavalin A : patients with homozygous beta thalassaemia and transfusional iron overload. *Br J Haematol*, 1980, 46 :3, 409-16
77. George E ; Wong HB ; George R ; Ariffin WA. Serum ferritin concentrations in transfusion dependent beta thalassaemia. *Singapore Med J*, 1994, 35:1, 62-4
78. Ong Ajyooth L ; Malasit P ; Ong ajyooth S ; Fucharoen S. Renal function inn adult beta-thalassemia/Hb E disease. *Nephron*, 1998, 78:2, 156-61
79. Suwanchinda V ; Tengapiruk Y ; Udomphunthurak S. Hypertension perioperative splenectomy in thalassemic. *J Med Assoc Thai*, 1994, 77:2, 66-70
80. Goujard E. Equipement et surveillance peropératoire, in Ecoffey C ; Hamza J ; Meistelman C. *Anesthésiologie pédiatrique*, Flammarion,Paris, 1997,pp 71-90
81. Meistelman C. Pharmacologie en anesthésie pédiatrique : agents volatils, agents intraveineux, in Ecoffey C ; Hamza J ; Meistelman C. *Anesthésiologie pédiatrique*, Flammarion,Paris, 1997,pp 49-60

82. Babiker MA. Compliance with penicillin prophylaxis by children with impaired function. *Trop Geogr Med*, 1986, 38:2, 119-22
83. Kruatrachue M ; Sirisinha S ; Pacharee P ; Chandarayingyong D ; Wasi P. An association between thalassaemia and autoimmune haemolytic anaemia. *Scand J Haematol*, 1980, 25:3, 259-63
84. Fonty E ; Cartron J ; Gire R ; Girot R. Autoimmune hemolytic anemia complicating homozygotic beta-thalassemia. *Arch Fr Pediatr*, 1986, 43:4, 261-2
85. Masera G ; Jean G ; Conter V ; Terzoli S ; Mauri RA ; Cazzanga M. Sequential study of liver biopsy in thalassemia. *Arch Dis Child*, 1980, 55:10, 800-2
86. Camboulives J. Apports hydroélectrolytiques peropératoires et transfusion, in Ecoffey C ; Hamza J ; Meistelman C. *Anesthésiologie pédiatrique*, Flammarion, Paris, 1997, pp 101-16

Nom: RASOLOHERIMAMPIONONIAINA Mampiandralalaoarisoa Rampanjato
Titre du mémoire: Conduite anesthésique pour la splénectomie chez un enfant bêta thalassémique majeur malgache : à propos d'un cas.

Rubrique: Sciences fondamentales

Nombre de pages : 39

Nombre de références bibliographiques : 85

Résumé :

La bêta thalassémie n'est pas fréquemment rencontrée à Madagascar. Nous rapportons le cas d'un garçon de 7 ans, bêta thalassémique majeur qui subit une splénectomie à cause d'une rate de volume important et de l'augmentation du besoin transfusionnel.

Le statut pathologique du patient est commenté. L'indication de la splénectomie est discutée. Les thérapeutiques alternatives sont rappelées. Les conditions périopératoires sont analysées. Nous concluons alors que la splénectomie chez l'enfant bêta thalassémique n'est pas sécurisée à Madagascar.

Mots-clés: bêta thalassémie, Madagascar, splénectomie.

Président de mémoire : Professeur RANDRIAMIARANA Joël Mialimanana

Adresse de l'auteur : lot ITS 1 Andranonahoatra Antananarivo 102 MADAGASCAR

Summary :

Anaesthetic procedure for splenectomy in betathalassaemic Malagasy infant : a propos of a case report.

Rampanjato RM.

Beta thalassaemia disease is not common in Madagascar Island.

We report the case of a 7-year-old male, who presented with beta thalassaemia major who underwent splenectomy because of enormous spleen volume and increased need for transfusion.

The disease status is commented. Indications for splenectomy are discussed. Alternative therapies are reminded. Perioperative conditions are analysed.

We conclude then, that splenectomy is performed unsafely in beta thalassaemic infant in Madagascar.

Key-words: beta-thalassaemia, Madagascar, splenectomy.

Director: Professor RANDRIAMIARANA Joël Mialimanana

Author's address: lot ITS 1 Andranonahoatra Antananarivo 102 MADAGASCAR

ISLAND – INDIAN OCEAN