



5èmes Journées Médicales d'AYOS

Jeudi 07 Mars 2024

Dr J. GAYRAUD

*

Manifestations et complications
bronchopulmonaires de la
Drépanocytose





1. Manifestations respiratoires aiguës de la Drépanocytose (E. Charbonney et Coll. RMS 2006)

- Le Syndrome Thoracique Aigu (STA) et Insf. Resp. Aigue.

2. Atteintes respiratoires chroniques de la Drépanocytose (J. Hestin et Coll. La lettre du Pneumologue Sept.-Oct. 2023)

- Syndrome asthmatique
- Troubles ventilatoires obstructifs et restrictifs
- Atteintes interstitielles
- Troubles du sommeil

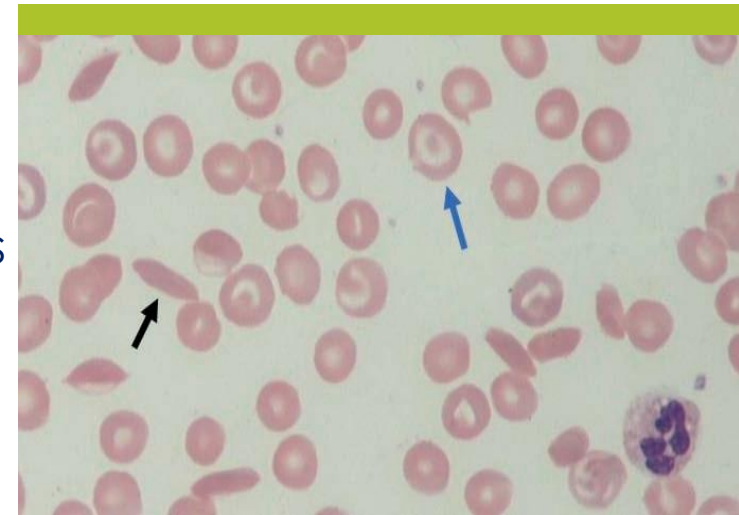
La Drépanocytose :

Hémoglobinopathie génétique autosomique récessive (mutation d'1 des 2 gènes au moins codant pour la chaîne beta de la globine formant l'Hb S).

- La plus répandue des anémies hémolytiques
- Maladie génétique la plus fréquente en France (Populations Afrique subsaharienne)

Epidémiologie

- . Afrique sub-saharienne (2% nnés)
- . Complications touches homozygotes ou les doubles hétérozygotes (Drépanocytose + autres maladie : Hb C + Beta Thalassémie par ex.)
- . STA : 1^{ère} cause de décès des drépanocytaires
- . 15 à 43% des patients auront 1 fois un STA enfants +++
- . 80% des cas sont des récidives.



On peut voir de nombreux drépanocytes (flèche noire) ainsi que de nombreuses cellules en cible (flèche bleue), reflet de la forte réticulocytose et de l'asplénisme.

Physiopathologie

HbS → polymérisation de l'HB dans les hématies et déformation en faucille (dépranocyte) en hypoxémie. Réversible en milieu oxygéné, la déformation devient permanente → Hémolyse, anémie, phénomènes vaso occlusifs.

Drépanocytose. Physiopathologie

L'occlusion des capillaires pulmonaires →

- Inflammation locale (+)
- CIVD et thrombi avec micro infarctus pulmonaires.
- SDRA selon l'étendue des lésions et l'associations à une surinfection, embolies graisseuses (crise vaso occlusive de la moelle osseuse + phospholipase A2 inflammatoire), thrombo-embolies et atélectasies.
- Hypoventilation et hypoxémie accélèrent la formation de drépanocytes intra pulmonaires.
- Aggravation sous antalgiques opiacés (hypoventilation, ...)

Ainsi s'installe un cercle vicieux Inflammation – Hypoxie – drépanocyte – vaso occlusion etc...

Objectif de réparation naturel optimisé par le traitement, rompre ce cercle vicieux par des vasodilatateurs : prostacycline, NO.

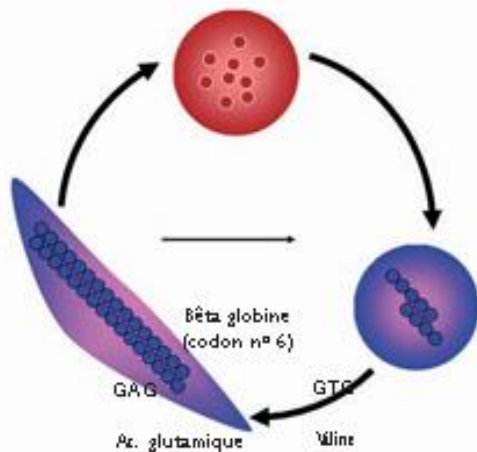


Figure 3. Principe de la falciformation des globules rouges

La mutation de la chaîne bêta de la globine entraîne la substitution d'un acide aminé hydrophile pour un hydrophobe, induisant la polymérisation dans l'état désoxygéné. Le cycle de polymérisation est réversible, mais la déformation membranaire répétée se termine par une lyse du globule rouge.

Tableau 1. Etiologie – Pathophysiologie du syndrome thoracique aigu

1.	Atélectasies <ul style="list-style-type: none">– Douleurs costales ou vertébrales– Diminution de la toux et de l'ampliation thoracique
2.	Embolies graisseuses <ul style="list-style-type: none">– Infarctus médullaire osseux– Relargage de phospholipase A2
3.	Thrombo-embolie/infarctus pulmonaire <ul style="list-style-type: none">– Activation de l'endothélium– Diminution de la flexibilité des globules rouges– Augmentation de l'adhérence des globules rouges– Vaso-occlusion
4.	Infections <ul style="list-style-type: none">– Germes atypiques (Chlamydia, Mycoplasma)– Germes classiques (Pneumocoque, staphylocoque)– Virus (Rhino-, Parvo-, Virus respiratoire Syncytial, Influenza, Parainfluenza)

1. Drépanocytose respiratoire aiguë : *de la physiopathologie à la clinique.*

Patiente drépanocytaire de 22 ans, admise pour un **syndrome thoracique aigu**.

L'évolution est favorable après érythrocytaphérèse, restauration volumique, antalgie, oxygénothérapie et antibiothérapie.

Dix mois plus tard, elle est hospitalisée pour une **crise vaso-occlusive**. Après deux jours, en raison d'une **hypoxémie sévère** et d'un **infiltrat bilatéral** (figure 1), la patiente est transférée aux soins intensifs. Un lavage bronchiolo-alvéolaire est effectué qui ne montre pas de germes, mais des **cellules spumeuses** en grande quantité, dont la présence est compatible avec des **embolies graisseuses** consécutive à une nécrose ostéo-médullaire. La patiente est rapidement intubée et mise au bénéfice d'un **traitement de NO**. Une **érythrocytaphérèse** est également pratiquée qui permet de réduire la fraction d'hémoglobine S de 50 à 20%. La patiente est extubée le cinquième jour, avec un relais au moyen d'une ventilation non invasive. Un traitement de corticostéroïdes a également été débuté.



Radiographie du thorax du cas montrant des infiltrats alvéolaires prédominant aux bases, accompagnés d'un possible épanchement pleural à la base pulmonaire droite

Développement d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë.

1. Drépanocytose resp. aiguë : clinique, diagnostic

50%, dans les suites d'une douleur osseuse (CVO) le tout 1^{er} symptôme la **Douleur thoracique isolée s'associe à image thoracique normale.**

Le tableau se complète de fièvre, toux, dyspnée etc...
+ les signes de l'évènement initial source d'hypoxie.
L'auscultation du thorax révèle des râles crépitants des bases souvent unilatéraux.

L'évolution // cercle vicieux hypoxémie – polymérisation Hb → SDRA

- RP : infiltrats pommelé prédominant aux bases, réaction pleurale (55%)
- Monitoring Sat Hb en O2 → critères de gravité :

Tableau 3. Critères de gravité du syndrome thoracique aigu

- Anémie (Hb < 100g/l ; Ht < 30%)
- HbS > 30%
- Thrombopénie
- Hypoxémie ($PaO_2/PO_2 \leq 300$ mmHg)
- Hémolyse sévère

- Recherche de complications : Asthme, atteintes neurologiques (par ischémie).

Symptômes/signes cliniques du syndrome thoracique aigu

Selon Vichinsky, et al. N Engl J Med, 2000.

Fièvre (80%)	Douleurs périphériques (37%)
Toux (62%)	Douleurs abdominales (35%)
Douleurs thoraciques (44%)	Douleurs sterno-costales (21%)
Tachypnée (45%)	Bronchospasmes (13%)
Dyspnée (41%)	Troubles neurologiques (4%)

Examens complémentaires :

- Radio pulmonaires : infiltrats
- TDM : atteintes alvéolaires, pleurésie, embolies pulmonaires
- ...
- Recherche de germe : expectoration, sérologies, LBA ...
- Biologie générale et ciblée : LDH, frottis hématologiques, HbS,

1. Drépanocytose resp. aigüe : *Traitement*

Tableau 4. Prise en charge du syndrome thoracique aigu

- Oxygénothérapie (correction de l'hypoxémie)
- Physiothérapie intensive (spirométrie)
- Hydratation (maintien en euvolémie)
- Antalgie (opiacés, paracétamol)
- Transfusion (viser Hb à 100 g/l)
- Erythrocytaphérèse (viser HbS < 30%)
- Bronchodilatateurs
- CPAP/Ventilation mécanique
- NO

+ Cortico stéroïdes.

Traitement prophylactique :

- Hydroxyurée
- Transfusion, chélation itératives
- Erythrocytaphérèse tous les 6 mois

Implications pratiques

- > La prise en charge de la crise drépanocytaire doit être précoce
- > Administration d'oxygène et antalgie sont les premiers gestes
- > Une surveillance étroite de la saturation en oxygène est nécessaire
- > Implication précoce de l'hématologue pour gérer les mesures correctives de l'anémie et de l'excès d'hémoglobine S
- > En cas de détérioration, une sollicitation rapide d'une surveillance rapprochée ou d'un soutien respiratoire plus important dans une unité de soins intensifs est nécessaire

2. Drépanocytose respiratoire chronique : (rançon des progrès thérapeutiques des formes aiguës).



A – Asthme et Drépanocytose

B – Retentissements fonctionnels respiratoires au cours de la Drépanocytose

C - Atteintes interstitielles diffuses et Drépanocytose

D – Troubles du sommeil chez le drépanocytaire

E – Synthèse : causes d'hypoxie chronique

A. Asthme et Drépanocytose

- Sa prévalence varie du simple (8,4% # normale) au double (16,8% USA).
- Le STA serait 4 fois plus fréquent et plus long en cas d'asthme.
- Les asthmatiques drépanocytaires auraient un risque mortel double.

1. Physiopathologie :

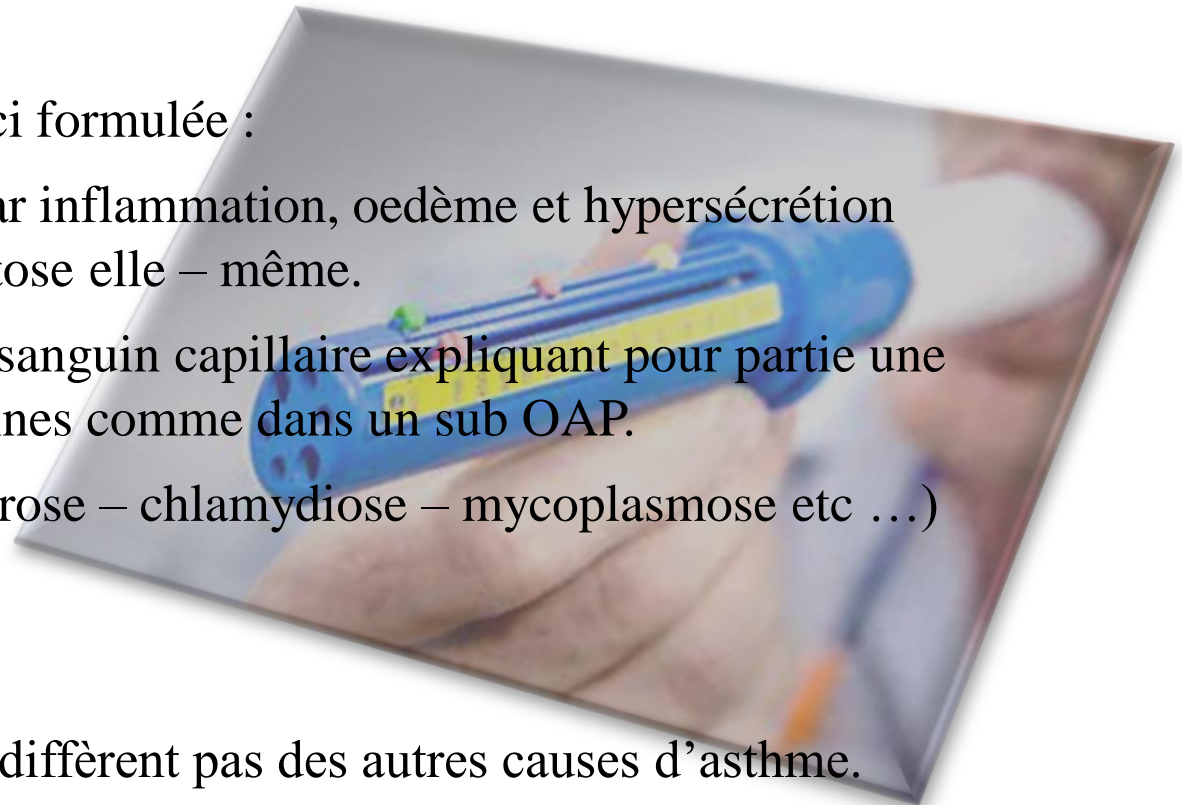
Plusieurs hypothèses sont ici formulées :

- Obstruction bronchique par inflammation, oedème et hypersécrétion intrinsèques à la drépanocytose elle – même.
- Augmentation du volume sanguin capillaire expliquant pour partie une obstruction des voies aériennes comme dans un sub OAP.
- Asthme peri infectieux (virose – chlamydie – mycoplasme etc ...)

2. Prise en charge :

Diagnostic et traitement ne diffèrent pas des autres causes d'asthme.

L'intérêt est dans son dépistage (facteur favorisant du STA).



B. Troubles fonctionnels respiratoires

Il est aujourd'hui bien reconnu que le retentissement de la drépanocytose sur la fonction respiratoire peut être restrictif mais également obstructif (diagnostic # BPCO).

Ainsi J.E. Maclean et Al ont rapporté sur le suivi d'une cohorte de 413 enfants drépanocytaires, âgés de 8 à 18 ans :

- 96% d'EFR normales, 0,9% syndrome obstructif et 2,6% syndrome restrictif.
- A l'âge de 17 ans 19% avaient développé un syndrome restrictif

A l'âge adulte (31 ans \pm 10), Klings et Al. enregistrent une EFR normale chez seulement 10% des drépanocytaires (74% restrictifs, 1% Obstructifs, 2% mixtes, 13% atteinte isolée en DLCO de la barrière alvéolo-capillaire).

L'explication du développement d'un syndrome restrictif à l'âge adulte pourrait être en lien avec une inflammation chronique par stress oxydatif permanent induisant une fibrogénèse pulmonaire et donc une restriction.

Une autre hypothèse pour la restriction serait la répétitions d'épisodes périphériques d'infarctus osseux costaux associés à une inflammation pleurale et autres séquelles pulmonaires de STA)

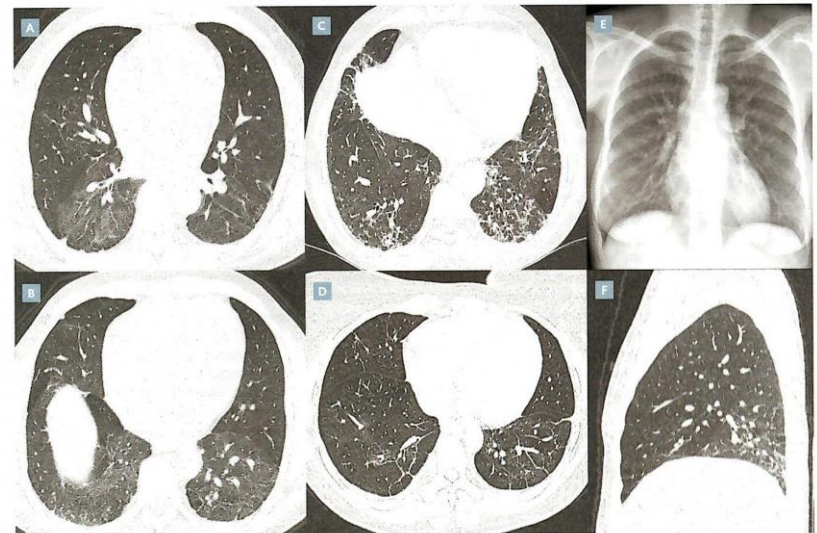


Figure. Aspects radiologiques de séquelles de syndromes thoraciques aigus. Les images A et B d'une part, et E et F d'autre part, ont été obtenues chez les mêmes patients. Toutes ces images ont été obtenues à distance d'un épisode respiratoire aigu.

C. Atteintes interstitielles diffuses

Assez stéréotypées, ces atteintes sont fréquentes (antécédents de STA +++ soit 41% des cas)

- Réticulations et opacités en verre dépoli :
Les plus fréquentes.
- Des opacités linéaires, condensations en bandes,
Des opacités sous pleurales.
- Des épaissements pleuraux.
- Des opacités triangulaires à base pleurale et des
opacités en bandes (signes ou séquelles d'infarctus).
- Une proéminence des vaisseaux centraux (HTAP).
- Des bronchectasies de tractions plus rares.
- Des pertes de volumes pulmonaires consécutifs
à toutes les lésions ci-dessus.

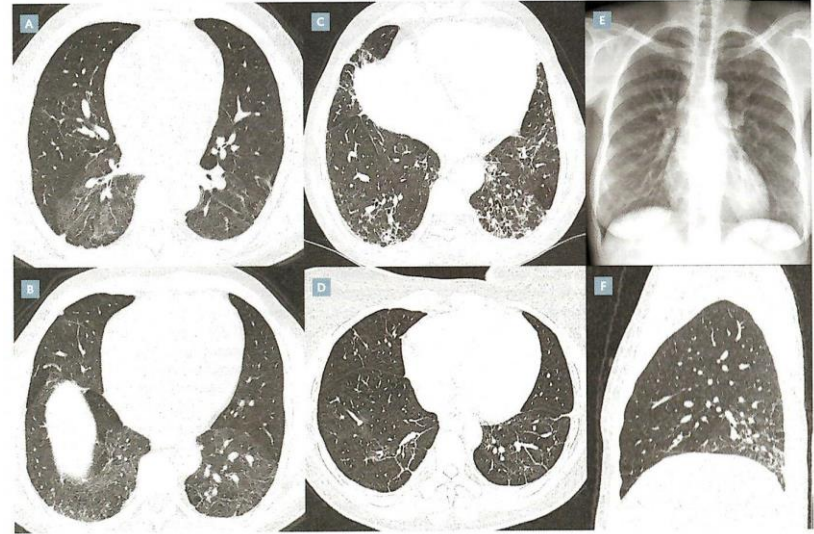


Figure. Aspects radiologiques de séquelles de syndromes thoraciques aigus. Les images A et B d'une part, et E et F d'autre part, ont été obtenues chez les mêmes patients. Toutes ces images ont été obtenues à distance d'un épisode respiratoire aigu.

Corrélés aux nombres de STA antérieurs, infarctus et infections pulmonaires. L'hypertension pulmonaire en est la conséquence ultime.

Les lésions fibreuses sont peu évolutives. En revanche la persistance de lésions infiltratives devra faire rechercher des maladies dysimmunitaires fréquentes chez le drépanocytaire.

C. Troubles du sommeil et drépanocytose

Le lien entre Drépanocytose et troubles du sommeil sont évoqués :

- L'hypoxémie nocturne peut favoriser les Crises vaso occlusives**
- Le priapisme comme le Syndrome thoracique aigu peuvent être favorisés par un SAOS**

La littérature reste en core pauvre et montre le lien avec des troubles neuro-cognitifs et cardiaques sans confirmer d'impact réciproque sur la CVO ou le STA.

Il faut souligner une hypertrophie amygdalienne compensant l'asplénie fonctionnelle progressive. Cependant si la chirurgie ORL améliore l'index apnées-hypopnées, elle ne diminue pas les accès aigus de la drépanocytose.

Les troubles du sommeil sont donc à dépister et à traiter pour eux-mêmes.

D. Synthèse des causes d'hypoxie chronique et drépanocytose

Tableau II. Mécanismes et étiologies de l'hypoxémie du patient drépanocytaire, d'après [19].

Mécanismes de l'hypoxémie	Étiologies
Hypoventilation alvéolaire	Troubles respiratoires du sommeil (SAHOS, obstruction des VAS) Limitation d'ampliation thoracique liée à des douleurs chroniques Restriction sévère, quelle qu'en soit la cause Hypoventilation centrale (surdosage en opiacés) Hépatomégalie volumineuse
Trouble de la diffusion/ atteinte de la membrane alvéolocapillaire	Pathologies interstitielles, associées ou non à la drépanocytose Hypertension pulmonaire Maladie vasculaire pulmonaire
Shunt	Shunt intracardiaque Shunt extracardiaque – Malformation artérioveineuse – Shunt intrapulmonaire
Inégalité des rapports ventilation/perfusion	Maladie veineuse thromboembolique chronique Trouble ventilatoire obstructif (asthmatique ou non) Syndrome thoracique aigu* Bronchite plastique*

SAHOS : syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil ; VAS : voies aériennes supérieures.

* Pathologie respiratoire aiguë.

Merci à vous pour votre écoute et votre attention

