



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITÉ MOHAMMED V DE RABAT
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année : 2023

Thèse N°: 095

L'HEMOLYSE POST TRANSFUSIONNELLE CHEZ LE DREPANOCYTAIRE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Madame Wissal RAOUDI
Née le 16 Janvier 1995 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Drépanocytose ; Transfusion sanguine ; Réaction hémolytique retardée ;
Allo immunisation

Membres du Jury :

Monsieur Aomar AGADR

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Abdelkader BELMEKKI

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Hafid ZAHID

Professeur d'Hématologie

Monsieur Yassir SBITTI

Professeur d'Oncologie

Monsieur Hicham EL ANNAZ

Professeur de Virologie

Président du jury

Directeur de thèse

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ قَالُوا سُبْحَنَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ
الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴾ (٣٢)

[سُورَةُ الْبَقَرَةِ: ٣٢]

صِدْقُ اللَّهِ الْعَظِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOL

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

****Enseignant militaire***

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne – [Doyen de la FMPR](#)

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Mat.](#)

[Orangers Rabat](#)

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National](#)

[PV Rabat](#)

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

[Doyen FMPA](#)

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– [Dir. du CHIS Rabat](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie

**Enseignant militaire*

Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Rabat

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Rabat

Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Dir. HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique
Ne Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Dir. Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis](#)

Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie

****Enseignant militaire***

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek

Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*

Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila

Anesthésie-Réanimation
Médecine interne

Ne Urologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Ne Urologie
Néphrologie
Pneumo-phthisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-chirurgie
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D.**
Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie

****Enseignant militaire***

Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim*
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. KRIOULE Yamina
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik

Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif*
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad

Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*

Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Ne Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie réparatrice et plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique

Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie

****Enseignant militaire***

Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhoussaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nouridine
 Pr. CHERKAOUI Naoual*
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*

Hématologie
 O.R.L
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire. Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-Chimie
 Pharmacie Clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie Médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-Chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale

****Enseignant militaire***

Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir

Rabat

Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Mars 2010

Pr. Karim FILALI *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram

****Enseignant militaire***

Traumatologie-Orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Dir. Hôp. Spécialités](#)

Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation [Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire](#)

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie

Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOU MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSCHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*

Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie [*Doyen FP de l'UM6SS*](#)

Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie

****Enseignant militaire***

Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes

Pharmacie

Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss*
 Pr. FILALI Karim*
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale*
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JEAIDI Anass*
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. MAKRAM Sanaa*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
 Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
 Pr. BEKKALI Hicham*
 Pr. BENAZZOU Salma
 Pr. BOUABDELLAH Mounya
 Pr. BOUCHRIK Mourad*

Radiologie
 Médecine interne
 Pharmacologie **Directrice du Méd. Phar.**
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la**

Génétique
 Ne Urologie
 Ophtalmologie
 Ne Urologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Anesthésie-Réanimation **Dir. ERSSM**
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Pharmacologie
 CCV
 Médecine interne
 Gynécologie-Obstétrique

Pédiatrie
 Médecine Légale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Maxillo-Faciale
 Biochimie-Chimie
 Parasitologie

****Enseignant militaire***

Pr. DERRAJI Soufiane*
 Pr. EL AYOUBI EL IDRISSI Ali
 Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
 Pr. EL MARJANY Mohammed*
 Pr. FEJJAL Nawfal
 Pr. JAHIDI Mohamed*
 Pr. LAKHAL Zouhair*
 Pr. OUDGHIRI NEZHA
 Pr. RAMI Mohamed
 Pr. SABIR Maria
 Pr. SBAI IDRISSI Karim*
 Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
 Pr. TAHIRI Latifa

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
 Pr. EL ASRI Fouad*
 Pr. ERRAMI Nouredine*

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
 Pr. ASFALOU Ilyasse*
 Pr. BOUAITI El Arbi*
 Hyg.
 Pr. BOUTAYEB Saber
 Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
 Pr. HAFIDI Jawad
 Pr. MAJBAR Mohammed Anas
 Pr. OURAINI Saloua*
 Pr. RAZINE Rachid
 Hyg.
 Pr. SOUADKA Amine
 Pr. ZRARA Abdelhamid*

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
 Pr. BENTALHA Aziza
 Pr. EL AHMADI Brahim
 Pr. EL HARRECH Youness*
 Pr. EL KACEMI Hanan
 Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
 Pr. FATIHI Jamal*
 Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
 Pr. JROUNDI Imane
 Hyg.
 Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil

Pharmacie Clinique
 Anatomie
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 O.R.L
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Psychiatrie
 Médecine préventive, santé publique et

Dermatologie
 Rhumatologie

Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 O.R.L

Microbiologie
 Cardiologie
 Médecine préventive, santé publique et

Oncologie Médicale
 Oncologie Médicale
 Anatomie
 Chirurgie Générale
 O.R.L
 Médecine préventive, santé publique et

Chirurgie Générale
 Immunologie

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

Médecine interne
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Urologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Médecine interne
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine préventive, santé publique et

Radiologie

**Enseignant militaire*

Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIE NE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*
Pr. ATOUF OUAFA

Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L.
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et

Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

Chirurgie réparatrice et plastique
Oncologie Médicale
Immunologie

**Enseignant militaire*

Pr. BAKALI Youness
 Pr. BAMOUS Mehdi*
 Pr BELBACHIR Siham
 Pr. BELKOUCH Ahmed*
 Catastrophes
 Pr. BENNIS Azzelarab*
 Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham
 Pr. DOUMIRI Mouhssine
 Pr. EDDERAI Meryem*
 Pr. EL KTAIBI Abderrahim*
 Pr. EL MAAROUFI Hicham*
 Pr. EL OMRI Noual*
 Pr. ELQATNI Mohamed*
 Pr. FAHRY Aicha*
 Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*
 Pr. IKEN Maryem
 Pr. JAAFARI Abdelhamid*
 Pr. KHALFI Lahcen*
 Faciale
 Pr. KHEYI Jamal*
 Pr. Khibri Hajar
 Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
 Pr. LABOUDI Fouad
 Pr. LAHKIM Mohamed*
 Pr. MEKAOUI Nour
 Pr. MOJEMMI Brahim
 Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
 Pr. SATTE AMAL*
 Pr. SOUHI Hicham*
 Pr. TADLAOUI Yasmina*
 Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
 Pr. ZAHID Hafid*
 Pr. ZAJJARI Yassir*
 Pr. ZAKARYA Imane*

Chirurgie Générale
 CCV
 Psychiatrie
 Médecine des Urgences et des
 Traumatologie-Orthopédie
 Génétique
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Anatomie Pathologique
 Hématologie Clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Pharmacie Galénique
 Néphrologie
 Parasitologie
 Anesthésie-Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-
 Cardiologie
 Médecine interne
 Radiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Chimie Analytique
 Neurochirurgie
 Neurologie
 Pneumo-phtisiologie
 Pharmacie Clinique
 Virologie
 Hématologie
 Néphrologie
 Pharmacognosie

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Chimique
Pr. BARKIYOU Malika
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. DAKKA Taoufiq
Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
Pr. RIDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie
Biochimie-Chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie

Histologie-Embryologie
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Physiologie *Vice-Doyen chargé de la*

Pharmacologie
Biologie moléculaire/Biotechnologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik
Pr. BENZEID Hanane
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. CHERGUI Abdelhak
végétales
Pr. DOUKKALI Anass
Pr. EL BAKKALI Mustapha
Pr. EL JASTIMI Jamila
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. LAZRAK Fatima
Pr. LYAHYAI Jaber
Pr. OUADGHIRI Mouna
Pr. RAMLI Youssef
Pr. SERRAGUI Samira
Pr. TAZI Ahnini
Pr. YAGOUBI Maamar

Microbiologie et Biologie moléculaire
Chimie
Biochimie-Chimie
Botanique, Biologie et physiologie

Chimie Analytique
Physiologie
Chimie
Histologie-Embryologie
Chimie
Génétique
Microbiologie et Biologie
Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pharmacologie
Génétique
Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

**Enseignant militaire*



Dédicaces



Louange à ALLAH Le Tout puissant, qui m'a permis de voir ce jour tant attendu et de le partager avec mes chers

الحمد لله رب العالمين، والعاقبة للمتقين، والصلاة والسلام على عبده ورسوله وخليفه وصفوته من خلقه نبينا وإمامنا وسيدنا محمد بن عبد الله، وعلى آله وأصحابه ومن سلك سبيله واهتدى بهداه إلى يوم الدين

الهي

أحمدك سبحانه على سترك وتوفيقك ولطفك سترتني سبحانه ومكنتني من أن أعيش هذا اليوم أنت أعلم سبحانه بظاهري وباطني ومكامن قوتي وضعفي اللهم عوضني خيرا واجبر خاطري واجعل كل ألم عشته مغفرة للذنوب واكتب لي مستقبلا مزهرا وارزقني حياة هنيئة مباركة وعوضني خيرا يا الله واغفر لي ذنوبي ولا تؤاخذني بما نسيت يا الله وباعد بيني وبين تفاهة الأمر وتوفني مسلما وأنت راض عني يا الله

A mes très chers parents : Ahmed et Nezha

Vous avez été pour moi tout au long de mes études le plus grand symbole d'amour, de dévouement qui n'ont ni cessés ni diminués. Votre bonté et votre générosité sont sans limites. Vos prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soient-elles ne sauraient exprimer ma reconnaissance. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour que je ne saurais pas l'exprimer avec des mots et ma gratitude infinie pour les sacrifices incommensurables que vous m'avez concédés.

Que Dieu le tout puissant vous protège et vous procure une longue vie pleine de santé et de bonheur.

A mes chères tantes : Bouchra et Amina et leurs maris Nabil et Khalid

Votre affection et votre tendresse, m'ont accompagné tout au long de mon parcours ; votre sourire a illuminé chaque moment, chaque instant passé en votre compagnie.

Tout au long de mes années d'études, vous avez été un soutien constant et une source d'encouragement infailible. Vous étiez toujours là pour me réconforter et me guider lorsque j'en avais besoin, et vous m'avez aidé à persévérer dans chaque étape de mon parcours. Grâce à votre présence, j'ai pu garder le cap, rester motivée et me battre pour un avenir meilleur.

En ce jour mémorable que vous partagez avec moi, je vous dédie ce travail en signe de ma très vive reconnaissance et de ma profonde affection.

Puisse ALLAH vous combler de santé, Et de bonheur et vous procurer longue vie. Je vous aime

A mes chers grands parents

Cette thèse est dédiée à vous, pour votre amour inconditionnel, pour votre soutien indéfectible, pour votre inspiration et pour toutes les leçons de vie que vous m'avez apprises. Vos conseils et vos prières ont été d'une grande aide tout au long de mon parcours académique Vous êtes des exemples à suivre pour moi et j'espère que je pourrai vous rendre fiers de mes réalisations.

Puisse ALLAH vous combler de santé, Et de bonheur et vous procurer longue vie.

Vous serez toujours dans mon cœur et je vous aime énormément.

A ma chère sœur et meilleure amie Sanaa Minina

Rien ne peut exprimer mon amour et ma gratitude pour t'avoir comme meilleure amie et sœur. Tu as été un rocher constant dans ma vie. Ton amitié et ton soutien m'ont donné la force et la motivation de continuer à avancer, même dans les moments les plus difficiles. Tu as été là pour moi à chaque étape de ce voyage académique, m'encourageant à atteindre mes objectifs et à réaliser mes rêves. Cette thèse est dédiée à toi, en reconnaissance de ton amour et de ton soutien constant. Je suis tellement reconnaissante d'avoir une meilleure amie aussi fidèle et dévouée dans ma vie. Je te souhaite tout le succès, la prospérité et une vie pleine de joie et de bonheur. Tu mérites le meilleur des choses.

A la famille Lehmouri

À ma deuxième famille, qui m'a accueilli les bras ouverts et m'a soutenu tout au long de ce parcours. Vous avez été là pour moi dans les moments difficiles, m'encourageant à poursuivre mes rêves et à ne jamais abandonner. Votre amour et votre soutien inconditionnel ont été plus précieux pour moi que je ne peux le dire. Cette thèse est dédiée à vous, en reconnaissance de votre amour et de votre soutien constant. Je suis tellement reconnaissante d'avoir une deuxième famille aussi aimante et dévouée.

A mes chers frères Mohammed Walid et le petit Rayan

Aujourd'hui, je tiens à vous dédier ce travail qui représente une étape importante de ma vie en tant que médecin. Je suis fière de vous avoir à mes côtés pour célébrer cet accomplissement ensemble. Puissent nos liens fraternels se consolider et se pérenniser encore plus.

A mes chers oncles Omar et Mbark et Tante Habiba

Vous étiez une source constante d'encouragement et de soutien dans ce parcours. Votre amour inconditionnel et votre sagesse m'ont permis de croire en moi et de poursuivre mes rêves académiques. Chacun de vous a apporté une influence unique et positive à ma vie, m'encourageant à explorer de nouveaux horizons et à ne jamais abandonner mes objectifs. Cette thèse est dédiée à vous, en reconnaissance de votre amour et de votre soutien. Je suis si reconnaissant d'avoir des oncles aussi dévoués et inspirants dans ma vie.

A mes chers amis et collègues Houria, Aya, Salma, Oumaima, Rahima, Ghizlane, Haytham et Adil

Il m'est difficile de trouver les mots adéquats et honnêtes pour exprimer à quel point je vous aime et vous suis reconnaissante. Vous êtes pour moi bien plus que des amis, vous êtes comme des membres de ma famille en qui j'ai confiance et sur qui je peux toujours compter. En souvenir des moments agréables vécus ensemble et pour l'amitié inconditionnelle qui nous réunit je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé de bonheur et de succès. Merci d'avoir été présents tout le long de ce parcours.

A mon cher Anass

A toi je dédie ce modeste travail en implorant DIEU le tout puissant de te procurer une vie pleine de santé de bonheur et de succès. Tu m'as encouragé à poursuivre mes rêves, à ne jamais abandonner et à croire en moi même lorsque je ne le faisais pas. Ton aide, ta générosité, ta compréhension et ta patience ont été plus précieux pour moi que je ne peux le dire. Qu'il me soit permis aujourd'hui de t'assurer ma sincère gratitude et ma grande reconnaissance.

A moi-même

Merci d'avoir tenu le coup et d'avoir toujours fait de ton mieux.

A ceux qui me sont chers et que j'ai omis par erreur de les citer.

A tous ceux qui sont impliqués dans la réalisation de ce travail de près ou de loin.

A Tous Mes professeurs tout au long de mes études. A moi-même



Remerciements



A notre maître et président de thèse
Monsieur Aomar AGADR
Professeur de pédiatrie Chef de service de pédiatrie HMIMV-Rabat

C'est un grand honneur que vous ayez accepté de présider ce jury même si vous portez plusieurs occupations. Vos qualités professionnelles, votre humilité, votre disponibilité pour vos collègues et vos étudiants s'impose. Admiration de tous. Veuillez accepter mes sincères remerciements.

A notre Maître et directeur de thèse,
Monsieur Abdelkader BELMEKKI
Professeur d'hématologie biologique HMIMV-RABAT

Je tiens à exprimer toute ma gratitude et ma reconnaissance pour le sujet de thèse excellent que vous m'avez proposé et confié, ainsi que pour les compétences professionnelles indéniables que vous avez partagées avec moi tout au long de notre collaboration. Malgré votre emploi du temps chargé, vous avez été constamment disponible, et je vous en suis infiniment reconnaissant.

Qu'il me soit permis, Monsieur, de vous témoigner ma plus haute considération et mes sentiments les plus distingués. Puissiez-vous trouver dans ce travail l'expression de ma sincère gratitude et mon plus grand respect

A notre Maître et juge de thèse
Monsieur Hafid Zahid
Professeur Agrégé au CHU Professeur d'hématologie HMIMV-RABAT

Votre présence comme membre de jury me fait un grand honneur, merci énormément à vous. Votre sérieux que vous attachez à notre formation et les efforts que vous déployez dans ce sens, ainsi que votre disponibilité sont remarquables. Cher maître, permettez-moi de vous adresser mes sincères remerciements.

A notre maître et juge de thèse
Monsieur Yassir Sbitti
Professeur Agrégé à la FMPR Professeur d'Oncologie HMIMV-RABAT

La gentillesse que vous m'avez montrée et l'intérêt que vous avez accordé à ce travail me rend reconnaissante. Mes plus sincères remerciements sont exprimés pour avoir accepté de siéger auprès de ce noble jury. Veuillez agréer Professeur, l'expression de mon sincère respect et de ma gratitude.

A notre Maître et juge de thèse
Monsieur EL ANNAZ HICHAM
Professeur agrégé en Virologie HMIMV-RABAT

Tous mes remerciements de nous avoir honoré par votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger mon travail. Cet honneur me touche infiniment et je tiens à vous remercier et de vous présenter mon profond respect.

A notre maitre Dr. Enneffah Lamyaa
Responsable U.F qualification biologique des dons.
Centre de transfusion sanguine HMIMV-RABAT

Je vous prie de bien vouloir trouver dans ma dédicace, l'expression de mes remerciements les plus sincères et de ma profonde gratitude pour l'intérêt que vous avez constamment accordé à la progression de mon travail. Vous m'avez placé toujours parmi vos priorités, portant en permanence le souci de m'encadrer sans jamais être départie de la manifestation à mon égard de votre disponibilité, toujours avec sérénité, aménité, altruisme et cordialité d'accueil. Puisse Dieu Le-Très-Puissant vous combler de bonheur et de réussite ainsi que votre honorable famille.

A notre maître prodigieux Professeur Youness Bjijou
Professeur d'anatomie FMPR

Je tenais à prendre un moment pour vous exprimer ma profonde gratitude pour tout ce que vous avez fait pour moi durant mon cursus de médecine. Vos enseignements ont été une source d'inspiration et de motivation pour moi tout au long de mon parcours. Votre expertise, votre passion et votre dévouement pour votre métier ont été un véritable exemple pour moi, et j'ai appris tellement de choses grâce à vous. Votre capacité à expliquer des concepts complexes de manière claire et concise a été un véritable atout pour moi, et j'ai toujours été impressionnée par votre patience et votre gentillesse. Encore une fois, merci du fond du cœur pour tout ce que vous avez fait pour moi et pour votre engagement envers l'éducation médicale.



Liste des abréviations



Abréviations

Ac	: Anticorps
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
Ag	: Antigène
AINS	: Antiinflammatoire Non Stéroïdien
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	: Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ATG	: Globuline Anti-thymocyte
AVC	: Accident vasculaire cérébral
CGR	: Concentré de Globules Rouges
CIVD	: Coagulation Intravasculaire Disséminée
CLHP	: Chromatographie Liquide à Haute Performance
CO	: Monoxyde de Carbone
CP	: Concentrés Plaquettaires
CPA	: Concentré de Plaquettes d'Aphérèse
CSH	: Cellules Souches Hématopoïétiques
CsA-MTX	: Association Cyclosporine et Méthotrexate
CVO	: Crise Vaso-Occlusive
DHTR	: Delayed Hemolysis Transfusion Reaction
EFR	: Explorations Fonctionnelles Respiratoires
EVA	: Echelle Visuelle Analogique
FDA	: Food and Drug Administration
FR	: Fréquence Respiratoire
GCSF	: Granulocyte-Colony Stimulating Factor
Glu	: Glutamine
GR	: Globule rouge
GvH	: Réaction Greffon versus Hôte
G5%	: Glucose 5%

Hb	: Hémoglobine
HBA	: Hemoglobin Subunit Alpha
HbA	: Hémoglobine A
HBB	: Hemoglobin Subunit Beta
HbF	: Hémoglobine Foetale
HbS	: Hémoglobine S drépanocytaire
HbSC	: Hemoglobin Sickle Cell
HOPE	: Hemoglobin Oxygen Affinity Modulation to inhibit Polimerization
HTAP	: Hypertension artérielle pulmonaire
HU	: Hydroxyurée
ICT	: Irradiation corporelle totale
IgG	: Immunoglobuline G
IgM	: Immunoglobuline M
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
ITT	: Infections Transmises par Transfusion
IV	: Intraveineuse
LDH	: Lactate Déshydrogénase
LV	: Vecteur Lentiviral
MCP	: Mélange de Concentrés de Plaquettes
MHNN	: Maladie Hémolytique du Nouveau-Né
MTX	: Méthotrexate
NADH	: Nicotinamide Adénine Dinucléotide
NFIX	: Facteur Nucléaire IX
NFS	: Numération Formule Sanguine
NO	: Monoxyde d'Azote
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
ORL	: Oto-Rhino-Laryngologie
PA	: Pression Artérielle
PCR	: Polymerase Chain Reaction

PDF	: Produits de Dégradation de Fibrinogène
PFC	: Plasma Frais Congelé
PLYO	: Plasma Lyophilisé
PNN	: Polynucléaire Neutrophile
PSL	: Produit Sanguin Labile
RAI	: Recherche d'Agglutinines Irrégulières
Rh	: Rhésus
RTH	: Réaction Transfusionnelle Hémolytique
SC	: Drépanocytose Composite
SpO2	: Saturation Pulsée de l'hémoglobine en Oxygène
SS	: Drépanocytose Homozygote
STA	: Syndrome Thoracique Aigu
TCA	: Temps de Céphaline Activée
TDA	: Test Direct à l'Antiglobuline
TF	: Facteur Tissulaire
TNF	: Facteur de nécrose Tumorale
TP	: Taux de Prothrombine
TS	: Transfusion Sanguine
Val	: Valine
VG	: Ventricule Gauche
VGM	: Volume Globulaire Moyen
VRS	: Virus Respiratoire Syncytial
β	: Bêta



Liste des illustrations



Liste des figures

Figure 1: Nombre de nouveau-nés atteints de drépanocytose dans chaque pays en 2015	7
Figure 2: Examen pathophysiologique schématique de la drépanocytose et de ses principales cibles d'intervention. Hb S, hémoglobine S.....	10
Figure 3: Circulation des globules rouges dans les vaisseaux sanguins.....	13
Figure 4: Schéma de l'adhérence des globules rouges à l'endothélium dans la drépanocytose	15
Figure 5: Physiopathologie du syndrome thoracique aigu	22
Figure 6: Arbre décisionnel diagnostique.....	43
Figure 7: Nombreuses hématies falciformes. Frottis sanguin en MGG Gx1000.....	45
Figure 8: Test d'Itano 1-Témoin normal 2- Présence d 'HbS.....	47
Figure 9: Électrophorèse à pH acide réalisée avec l'appareil Paragon Beckman	50
Figure 10: Indications pour la transfusion de globules rouges dans la drépanocytose	53
Figure 11: Acte de la transfusion sanguine	72
Figure 12: Poche de CGR (CTS HMIMV)	75
Figure 13: Concentré de plaquettes d'aphérèse (CPA) (CTS HMIMV)	78
Figure 14: PFC (CTS HMIMV)	81
Figure 15: PFC (CTS HMIMV)	81
Figure 16: Groupage ABO-transfusion	85
Figure 17: Règles de la compatibilité ABO.....	88
Figure 18: Les indications et les objectifs cliniques influençant la décision transfusionnelle du patient drépanocytaire.....	103
Figure 19: Caractéristiques physiopathologiques des réactions transfusionnelles hémolytiques aiguës (A) et retardées (B)	114
Figure 20: TDA pour le diagnostic des réactions transfusionnelles hémolytiques à médiation immunitaire	119
Figure 21: Recommandations pour une meilleure prévention, un diagnostic plus précis et un meilleur traitement des réactions transfusionnelles hémolytiques de type retardé dans la drépanocytose.....	131
Figure 22: Stratégie de prévention de la RTH chez les patients drépanocytaires.....	137

Liste des tableaux

Tableau I: Facteurs favorisant la survenue des CVO et Indications d'hospitalisation d'un patient atteint d'une CVO	19
Tableau II: Causes favorisant le priapisme et les différentes investigations à réaliser si récidives	27
Tableau III: Les facteurs aggravant l'anémie	31
Tableau IV: Complications osseuses et articulaires chez le drépanocytaire adulte.....	37
Tableau V: Syndromes drépanocytaires: caractéristiques biologiques majeures	49
Tableau VI: Principales caractéristiques des trois chélateurs de fer.....	66
Tableau VII: Les phénotypes, génotypes et anticorps du système ABO.....	84
Tableau VIII: Dénomination des antigènes du système Rh	90
Tableau IX: Comparaison entre la transfusion simple et la cytophérèse	95
Tableau X: Pratiques de transfusion chez les patients drépanocytaires en fonction de la concentration initiale d'Hb.....	99
Tableau XI: Critères d'indications de transfusion d'érythrocytes chez le drépanocytaire	101
Tableau XII: Indications des échanges transfusionnels.....	102
Tableau XIII: Indications de transfusion chez les femmes enceintes atteintes de drépanocytose	107
Tableau XIV: Diagnostics différentiels des réactions hémolytiques transfusionnelles.....	120



Sommaire



Introduction.....	1
CHP 1 : Drépanocytose	4
1. Définition	5
2. Épidémiologie	6
3. Physiopathologie	8
4. Clinique	16
4.1 Complications aiguës	17
4.1.1 Crise douloureuse vaso-occlusive	17
4.1.2 Syndrome thoracique aigu	20
4.1.3 Accident vasculaire cérébral	23
4.1.4 Priapisme	25
4.1.5 Complications infectieuses	28
4.1.6 Aggravation de l'anémie et nécrose médullaire	30
4.1.7 Douleurs abdominales aiguës et lithiase biliaire	32
4.1.8 Complications oto-rhino-laryngologiques	33
4.2 Complications chroniques	34
4.2.1 Atteintes ostéoarticulaires chroniques	35
4.2.2 Atteintes rénales	38
4.2.3 Atteintes cardiaques.....	39
4.2.4 Atteintes pulmonaires	40
4.2.5 Atteintes oculaires	40
4.2.6 Ulcères cutanés.....	41
5. Diagnostic.....	42
5.1 Étude hématimétrique et phénotypique	44
5.2 Étude génotypique	51
6. Besoin transfusionnel / particularité transfusionnelle chez le drépanocytaire.....	53

7. Autres thérapeutiques.....	56
7.1 Hydroxyurée (HU)	56
7.2 L'allogreffe médullaire	58
7.3 Thérapie génique	60
7.4 Anticorps monoclonaux humanisés dirigés contre la P-sélectine	60
7.5 Glutamine Orale	61
7.6 Voxelotor	61
7.7 Administration d'arginine	61
7.8 Traitements symptomatiques	62
7.8.1 Antalgiques	62
7.8.2 L'antibiothérapie	63
7.8.3 L'étiléfrine	64
7.8.4 Chélateurs de fer.....	65
7.8.5 Mesures préventives	67
CHP 2 : hémolyse post transfusionnelle	69
1. Transfusion sanguine	70
1.1 Définition	70
1.2 Composants sanguins à usage thérapeutique	73
1.2.1 Composants cellulaires	73
1.2.1.1 Composants érythrocytaires	73
1.2.1.2 Composants plaquettaires	76
1.2.2 Composants plasmatiques	79
1.3 Bases immunologiques.....	82
1.4 Modalités de transfusion chez le drépanocytaire	94
1.4.1 Transfusion sanguine simple	96
1.4.2 Échange transfusionnel (cytaphérèse)	96
1.4.3 Programme de transfusion sanguine au long cours	100

1.5 Indications / contre-indications	100
1.6 Transfusion de la drépanocytaire pendant la grossesse	104
2. Réaction transfusionnelle hémolytique	108
2.1 Incidence	108
2.2 Physiopathologie	111
2.3 Caractéristiques cliniques	115
2.4 Diagnostic.....	116
CHP 3 : Prévention des mécanismes de l'hémolyse post transfusionnelle	121
1. Les accidents transfusionnels hémolytiques	122
1.1 Choc hémolytique aigu.....	122
1.2 Hémolyse retardée.....	123
2. Hémovigilance.....	123
3. L'investigation de la RTH.....	124
4. Stratégies de prévention des réactions transfusionnelles hémolytiques retardées	126
5. Le partage des données de laboratoire entre les systèmes hospitaliers est essentiel.....	128
6. Le dépistage systématique des anticorps post-transfusionnels et la quantification de l'HbA : améliorer l'identification des allo-anticorps érythrocytaires et des RTH retardées.....	129
7. Options thérapeutiques pour les RTH retardées en cours.....	132
8. Traitement	134
9. Prévention.....	136
Conclusion	141
Résumés	143
Bibliographie	147



Introduction



L'hémolyse post-transfusionnelle retardée est un événement indésirable grave survenant chez les patients drépanocytaires et est encore insuffisamment diagnostiqué.

Sa présentation clinico-biologique évoque une complication aiguë de la maladie drépanocytaire.

Le pronostic vital est souvent engagé en particulier dans les syndromes d'hyperhémolyse caractérisés par une destruction à la fois des globules rouges transfusés et des globules rouges du patient.

La principale cause étant liée à la présence d'allo-anticorps anti-érythrocytaires, plus rarement d'auto-anticorps. Dans environ un tiers des cas, aucun nouvel anticorps permettant d'expliquer l'hémolyse n'est mis en évidence.

Plusieurs hypothèses physiopathologiques sont en cours d'investigation mais la plupart des auteurs s'accordent sur le rôle joué par l'état inflammatoire propre à la maladie drépanocytaire.

Plusieurs thérapeutiques sont utilisées mais les données sont encore insuffisantes pour évaluer leur efficacité.

Il est admis qu'une nouvelle transfusion peut exacerber le phénomène et le bénéfice–risque de toute transfusion doit être bien évalué.

La prévention de cet accident repose sur les mesures permettant de limiter l'allo-immunisation et sur un suivi rigoureux des patients drépanocytaires et de leur statut immuno-hématologique.

Le réseau d'hémovigilance a un rôle à jouer dans la reconnaissance et la description de ce risque. Un premier travail d'analyse réalisé sur la base nationale d'hémovigilance de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) sur la période 2000 à 2013, nous montre que des informations intéressantes peuvent en être extraites mais que certaines insuffisances, décrites ici, doivent être prises en compte afin de consolider ces données et assurer dans l'avenir une meilleure qualité des déclarations [1]

La transfusion de concentrés de globules rouges (CGR) est un élément essentiel de la thérapeutique des patients drépanocytaires. Elle est réalisée à titre curatif, lors de complications aiguës de la maladie ou en contexte per-opératoire, mais également à titre préventif dans le cadre d'une préparation à un acte chirurgical, chez les femmes enceintes et les patients à haut risque de complication.

La transfusion a permis d'améliorer la morbidité et la mortalité des patients drépanocytaires, en particulier ceux porteurs d'une vasculopathie cérébrale [2].

Ces éléments ont conduit à une augmentation des indications de transfusion et on estime que 90 % des patients adultes atteints de drépanocytose bénéficieront de la transfusion d'au moins un CGR [3].

Comme tout patient transfusé, les patients drépanocytaires sont soumis à tous les événements indésirables liés à la transfusion mais sont particulièrement à risque vis-à-vis de certains effets secondaires retardés comme l'hémochromatose, l'allo-immunisation et les hémolyses retardées. Cette dernière complication, longtemps méconnue, est sous diagnostiquée et sous déclarée.

Les données nationales d'hémovigilance commencent à mettre en évidence ce risque mais l'efficacité du système, en termes de déclaration et de qualité des données recueillies, demande à être évaluée [1]

Dans ce travail, nous faisons un focus sur l'incidence et la physiopathologie de cette réaction, avec la description de sa présentation clinico-biologique, son évolution, et les stratégies de prévention pour diminuer l'incidence de ces réactions.



CHP 1 : Drépanocytose



1. Définition [4]

La drépanocytose, Sickle Cell Disease ou encore appelée anémie falciforme, ou maladie de Herrick, est l'hémoglobinopathie grave la plus fréquente. Une maladie génétique dont le mode de transmission est autosomique récessif qui résulte d'une mutation ponctuelle d'une adénine par une thymine (GAG/GTG) au niveau du sixième codon de la chaîne β globine sur le chromosome 11 (11p11.5).

Cette mutation provoque sur la protéine la substitution d'un résidu acide aminé hydrophile (Glu) par un acide aminé hydrophobe (Val) conduit à la production d'une hémoglobine anormale, appelée hémoglobine S (HbS).

Lorsque l'hémoglobine S subit une désoxygénation et une polymérisation, elle induit une augmentation de la rigidité des globules rouges, qui se fragilisent, s'allongent et se fragmentent, entraînant une hémolyse et des phénomènes vaso-occlusifs par adhésion de la membrane érythrocytaire à l'endothélium.

La variante homozygote SS de la maladie est considérée comme la plus sévère; elle résulte de la transmission de deux allèles mutés β S, qui entraînent la production d'une quantité importante d'hémoglobine S.

Cette accumulation d'HbS conduit à une déformation des globules rouges, une hémolyse accrue et des phénomènes vaso-occlusifs, qui peuvent causer des douleurs, des infections, des accidents vasculaires cérébraux et une altération des organes vitaux.

2. Épidémiologie [5-11]

Parmi l'ensemble des hémoglobinopathies, la drépanocytose se considère comme étant plus fréquente. Avec une prévalence élevée dans de vastes régions d'Afrique subsaharienne, du bassin méditerranéen, du Moyen-Orient et de l'Inde en raison du niveau remarquable de protection que le trait drépanocytaire (c'est-à-dire l'hétérozygotie pour la mutation drépanocytaire dans l'*HBB*) fournit contre le paludisme grave.

Elle touche environ 100 000 personnes aux États-Unis et des millions dans le monde. Selon l'analyse systématique de l'étude sur la charge mondiale de morbidité, 3,2 millions de personnes vivent avec la drépanocytose, 43 millions de personnes ont un trait drépanocytaire (c'est-à-dire qu'elles sont porteuses de la mutation) et 176 000 personnes meurent chaque année de complications liées à la drépanocytose.

L'anémie falciforme est un terme générique désignant toutes les mutations du gène de la β -globine qui entraînent le même syndrome clinique.

La drépanocytose est la forme la plus courante et représente 70 % des cas de drépanocytose chez les patients d'origine africaine.

Il n'existe pas d'estimation fiable de tous les âges pour aucun autre pays ni d'estimation mondiale, mais les estimations des nouveau-nés suggèrent systématiquement qu'environ 300 000 bébés naissent chaque année avec la drépanocytose.

La grande majorité de ces naissances ont lieu dans trois pays : le Nigéria, la République démocratique du Congo et l'Inde

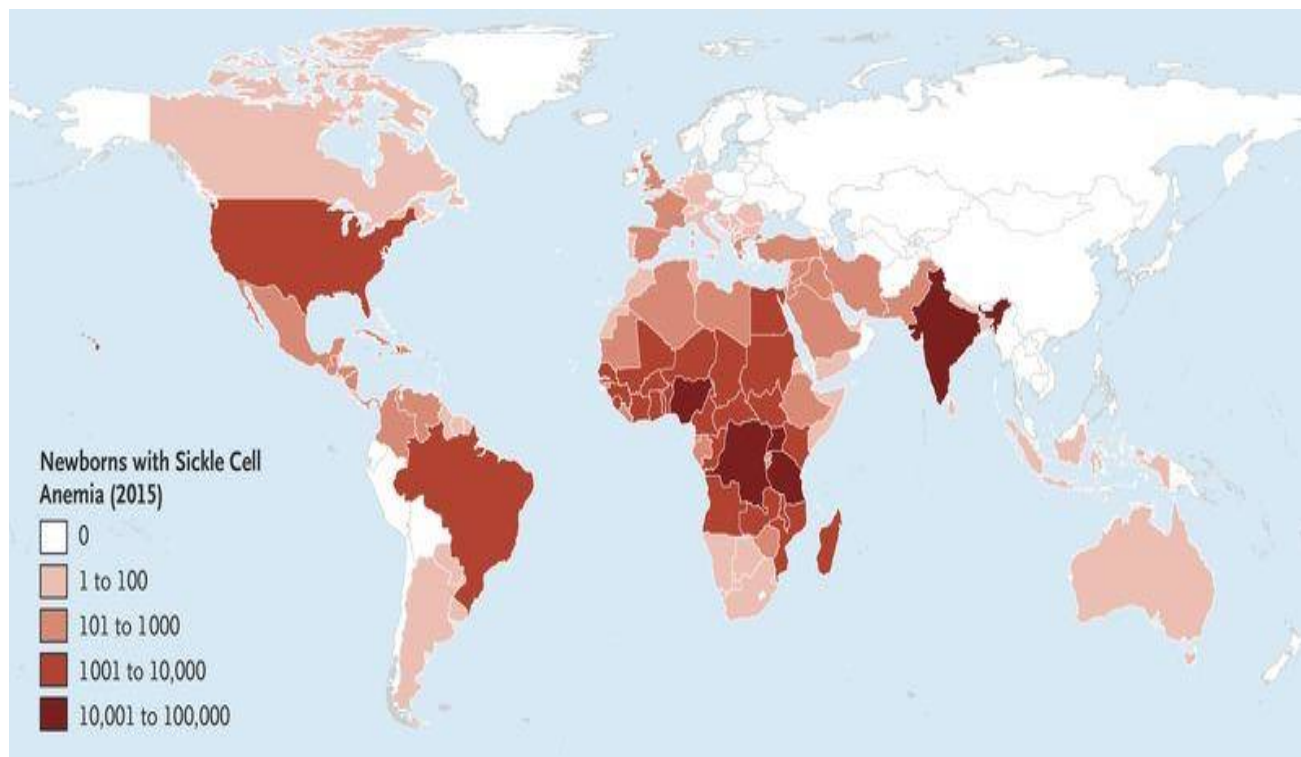


Figure 1: Nombre de nouveau-nés atteints de drépanocytose dans chaque pays en 2015 [12]

La prévalence des hémoglobinopathies au Maroc n'est pas connue avec précision, cependant, selon une estimation de l'OMS, environ 6,5% de la population marocaine est porteuse de ces maladies génétiques. Cela correspond à environ 30 000 cas de formes majeures de thalassémie et de drépanocytose dans le pays.

Plusieurs études menées par l'hôpital d'enfant du centre hospitalier universitaire Ibn Sina ont présumé que le Nord-Ouest du Maroc est une zone à forte incidence des hémoglobinopathies plus particulièrement la province de Kénitra qui en semble être un foyer riche [10]

3. Physiopathologie [13-28]

La drépanocytose est causée par une hémoglobine anormale HbS ($\alpha_2\beta^S_2$) dans laquelle l'acide glutamique (Glu) hydrophile à la position 6 de la chaîne β -globine de l'hémoglobine est remplacé par la valine (Val) hydrophobe.

Des études avaient montré que cette substitution d'acides aminés résultait d'un seul changement de base (A>T) au codon 6. [14]

Les causes génétiques de la drépanocytose comprennent l'homozygotie de la mutation rs334 (HbSS, communément appelée SCA) et l'hétérozygotie composée entre rs334 et les mutations qui conduisent soit à d'autres variantes structurales de la β -globine (comme l'HbC, causant l'HbSC), soit à des niveaux réduits de production de β -globine comme dans la β -thalassémie (provoquant l'HbS / β -thalassémie).

Chez les patients d'ascendance africaine, l'HbSS est la cause la plus fréquente de drépanocytose (65 à 70%), suivie de l'HbSC (environ 30%), l'HbS / β -thalassémie étant responsable de la majeure partie du reste. [15]

L'événement fondamental qui sous-tend la physiopathologie complexe et les conséquences multi-systémiques de la drépanocytose est **la polymérisation de l'HbS** qui se produit sous faible tension d'oxygène (figure 2)

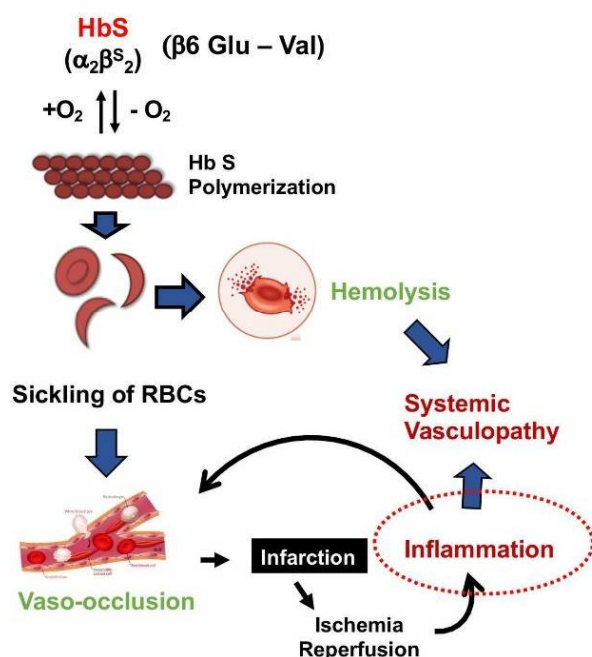
La polymérisation de l'HbS désoxygéné modifie la structure et la fonction des globules rouges (GR). Ces globules rouges endommagés (généralement en forme de faucille) sont non seulement moins flexibles par rapport aux globules rouges normaux, mais aussi très adhésifs.

Les cycles répétés de faucille et de faucille raccourcissent la durée de vie des globules rouges faucilles endommagés à environ 1/6e de celle des globules rouges normaux. [16]

Le résultat est l'occlusion des vaisseaux sanguins dans presque tous les organes du corps et l'anémie hémolytique chronique, les deux caractéristiques de la maladie, qui entraînent des événements cliniques aigus épisodiques récurrents, dont la douleur aiguë est la plus courante, et des lésions organiques cumulatives.

La drépanocytose aiguë est si grave qu'elle est souvent appelée « crise de drépanocytose vaso-occlusive » ou CVO.

Targeting Pathobiology of Sickle Cell Disease



Change the genotype

- Allogeneic BMT –
- Autologous HSCT modification

Target HbS polymerization

- Increase Fetal hemoglobin
 - ❖ Genetic and genomic approaches
 - Suppressing BCL11A
 - Simulate HPFH variants
 - ❖ Pharmacologically– eg. hydroxyurea
- Hb O₂ affinity

Targeting Vaso-occlusion

- Inhibiting adhesive interactions between cells and endothelium

Targeting Inflammation

- Feedback loop of sterile inflammation that promotes further vaso-occlusion
- L-glutamine
- Inflammasome inhibition

Figure 2: Examen pathophysiologique schématique de la drépanocytose et de ses principales cibles d'intervention. Hb S, hémoglobine S. [13]

Ces événements déclenchent une cascade **d'activité pro-inflammatoire** déclenchant de multiples facteurs physiopathologiques qui impliquent également les neutrophiles, les plaquettes et l'endothélium vasculaire. [17]

La libération continue d'hémoglobine acellulaire de l'hémolyse épuise l'hémopexine et l'haptoglobine, ce qui a pour conséquence la biodisponibilité réduite de l'oxyde nitrique (NO) et le dysfonctionnement endothélial vasculaire qui sous-tend les lésions chroniques des organes dans la pathologie de la drépanocytose.

Les globules rouges falciformes n'interagissent pas seulement avec l'endothélium vasculaire, mais déclenchent l'activation des neutrophiles, des monocytes et des plaquettes.

À l'état d'équilibre, les patients atteints de drépanocytose ont des valeurs supérieures à la normale de neutrophiles, de monocytes et de plaquettes qui augmentent encore pendant les événements aigus. [18]

La neutrophilie a toujours été corrélée à la gravité de la drépanocytose ;[19-20] Les neutrophiles jouent un rôle central dans la vaso-occlusion par leurs interactions avec les érythrocytes et l'endothélium régulant positivement l'expression de molécules de cytoadhésion telles que les sélectines P et E, cibles thérapeutiques actuelles .[21]

Les plaquettes, lorsqu'elles sont activées, forment des agrégats avec les érythrocytes, les monocytes et les neutrophiles chez les patients et dans les modèles murins. [21-22] Comme pour les neutrophiles, il semble que l'agrégation plaquettaire dépend de la P-sélectine.

Dans le cadre de cet état inflammatoire constant, la cascade de coagulation est également hyper activée dans la drépanocytose.

L'interaction répétée entre les globules rouges et l'endothélium favorise l'expression de protéines pro-adhésives et pro-coagulantes, comme en témoignent les niveaux accrus de facteurs de coagulation plasmatique, de facteurs tissulaires (TF) et

d'interactions entre monocyte-endothélium, plaquettes-neutrophiles et plaquettes-globules rouges. Les patients atteints de drépanocytose ont des taux accrus d'événements thrombotiques veineux et artériels.[23]

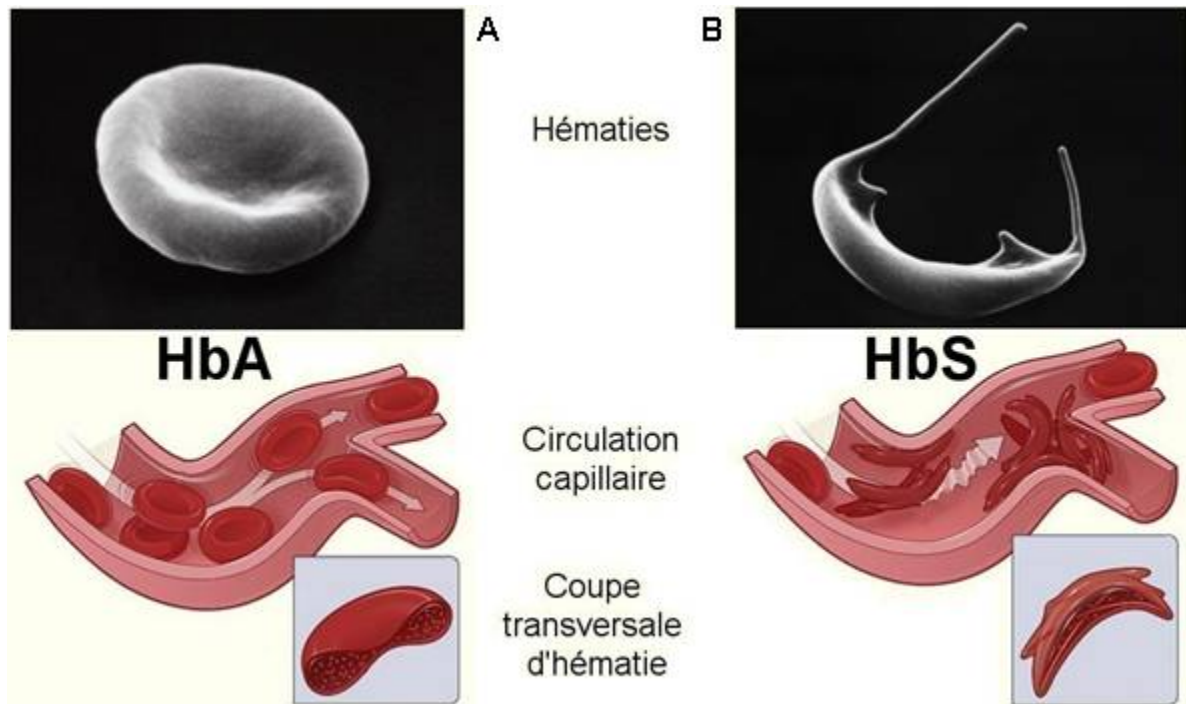


Figure 3: Circulation des globules rouges dans les vaisseaux sanguins. [24]

- A** : Globules rouges normaux HbA (diamètre $8\mu\text{m}$). La structure élastique des globules rouges leur permet de circuler facilement dans les gros comme dans les petits vaisseaux sanguins (diamètre $4\mu\text{m}$).
- B** : Globules rouges anormaux HbS. La structure rigide et falciforme des globules rouges ne leur permet pas de circuler facilement dans les petits vaisseaux.

La découverte de ces cibles physiopathologiques a permis de mieux comprendre les essais cliniques sur les agents antiplaquettaires et antiadhésifs, ainsi que sur les facteurs anticoagulants pour la prévention de la douleur aiguë des CVO dans la drépanocytose. [25-27]

Un exemple typique est le développement d'une molécule anti-P-sélection (Crizanlizumab) pour le traitement de la drépanocytose et CVO, récemment approuvée par la FDA en novembre 2019 et commercialisée sous le nom d'Adakveo.[®]

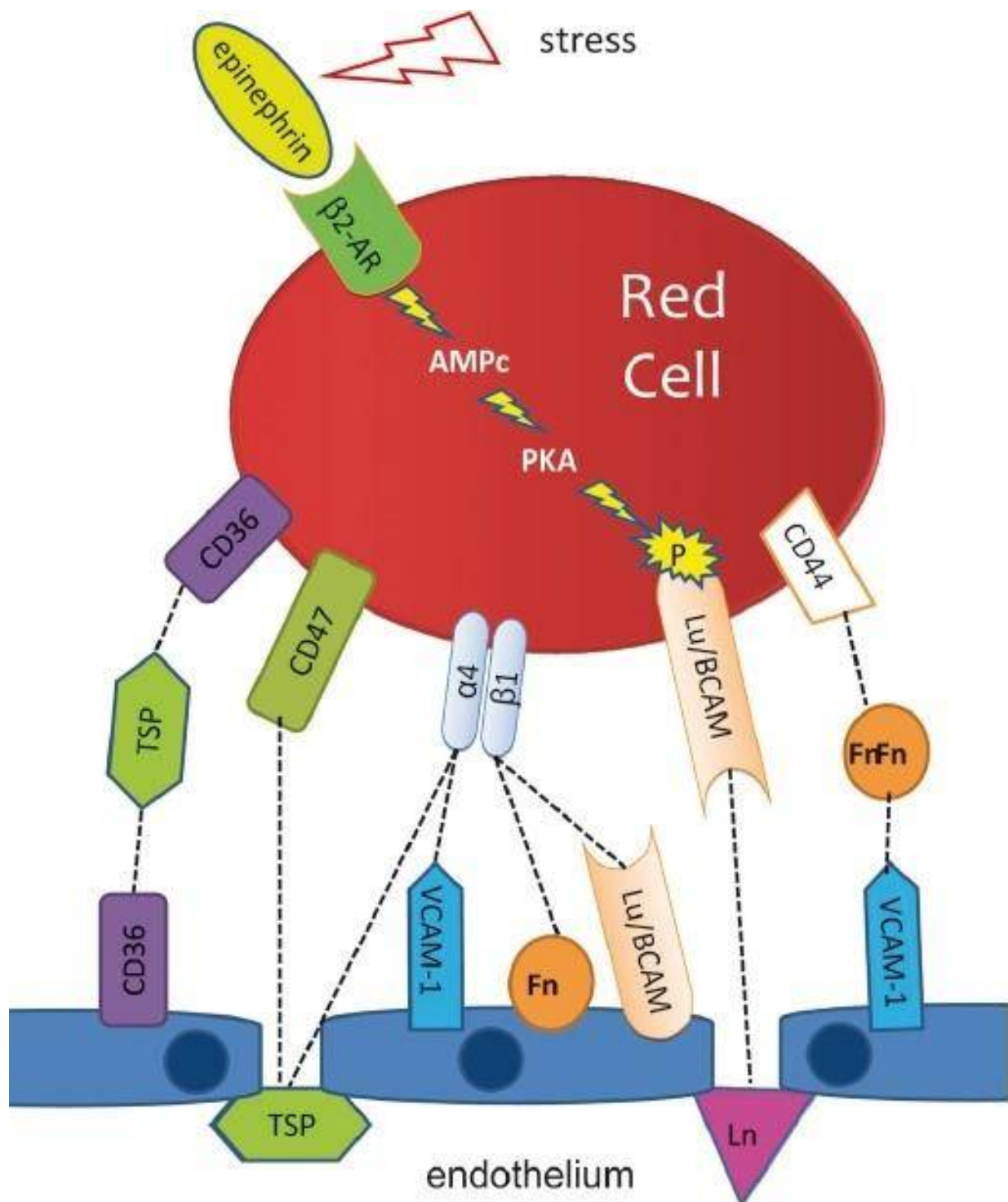


Figure 4: Schéma de l'adhérence des globules rouges à l'endothélium dans la drépanocytose. [28]

4. Clinique [29-35]

Les syndromes drépanocytaires sont des types d'anémies hémolytiques chroniques qui peuvent entraîner diverses complications telles que des épisodes d'anémie aiguë, des troubles nutritionnels, un hypersplénisme dans sa forme aiguë et chronique, des complications lithiasiques des voies biliaires, des anomalies du métabolisme du fer et des effets secondaires liés aux transfusions.

Ces syndromes se manifestent généralement de trois manières différentes, à savoir la forme aiguë, la forme chronique et celle séquellaire.

On considère que l'état de base des patients, qui sert de référence individuelle, correspond à leur état optimal intercritique.

De nombreux faits importants ressortent de l'histoire naturelle de la drépanocytose, notamment :

Une complication d'urgence extrême peut survenir dès l'âge de 3 mois, entraînant des décès soudains, mais qui peuvent être prévenus grâce au dépistage néonatal.

Les manifestations pathologiques chez les patients atteints de cette maladie subissent des modifications fréquentes en fréquence et en nature tout au long de leur vie.

Il existe de grandes disparités de gravité de la maladie, même entre des patients qui ne présentent pas de différences génétiques significatives. La drépanocytose homozygote (SS) est le syndrome drépanocytaire majeur le plus courant.

Les individus atteints de thalasso-drépanocytaires SA présentent en général les mêmes symptômes clinico-biologiques que ceux des homozygotes.

En règle générale, les patients qui sont porteurs sains AS , hétérozygotes AS n'ont pas besoin de suivi médical, mais il est important qu'ils bénéficient de conseils génétiques appropriés.

Toutefois, il est important de noter que certaines complications rares peuvent survenir chez les porteurs du trait drépanocytaire: infarctus spléniques et épisodes d'hématurie par nécrose papillaire.

4.1 Complications aiguës

4.1.1 Crise douloureuse vaso-occlusive

La crise douloureuse vaso-occlusive (CVO) étant l'événement le plus fréquemment observé au cours de la drépanocytose se caractérise par la survenue de douleurs plus ou moins soudaines suite à des phénomènes occlusifs microvasculaires qui se produisent principalement dans les os.

Son intensité extrêmement forte représente la principale caractéristique de cette douleur ; En plus de son caractère migrateur.

Cette complication peut affecter différents os tels que les os longs, le rachis, les os du bassin, le sternum, les côtes, etc., et plusieurs zones sont souvent touchées simultanément.

La fréquence de ces crises varie d'un patient à l'autre et peut également varier chez le même patient et au fil du temps.

- Selon des études menées aux États-Unis, ces douleurs apparaissent de façon maximale entre 19 et 39 ans. Le taux de mortalité était élevé chez les patients souffrant de douleurs fréquentes. La crise dure généralement de 2 à 7 jours avec un facteur favorisant pouvant être parfois observé, bien que la CVO survienne le plus souvent sans cause évidente (voir Tableau 1).

- Il est possible de voir des signes inflammatoires locaux, en particulier dans le cas d'un infarctus sous-périosté, pendant une crise de douleur vaso-occlusive (CVO).

- De plus, environ la moitié des patients présentent des signes généraux d'accompagnement, notamment de la fièvre qui dépasse rarement les 38,5 °C lors d'une CVO simple, ce qui souligne l'importance de rechercher une infection associée devant toute température dépassant cette valeur.

- Il est rare que la CVO ait une localisation extra osseuse, ce qui doit toujours susciter une recherche d'une autre origine de la douleur, surtout en cas de douleurs abdominales.

Facteurs favorisant la survenue des CVO	Indications à hospitaliser un patient présentant une CVO
• Déshydratation	• Tout signe fonctionnel pulmonaire, a fortiori tout signe de gravité respiratoire
• Variations de la météo : vent, sécheresse, froid, canicule	• Tout signe neurologique ou toute altération de la conscience
• Effort intense ou prolongé	• Fièvre élevée > 39 °C
• Stress physique ou psychologique	• Signes d'anémie aiguë
• Infection	• Signes de défaillance hémodynamique
• Consommation d'alcool	• Défaillance viscérale connue (insuffisance rénale, HTAP, etc.)
• Période des règles	• Grossesse
• Désaturation nocturne, apnées du sommeil	• Non réussite des antalgiques du palier II à dose optimale
	• Tout signe inattendu dans une CVO simple
	• Malade seul ou non surveillé
	• Hydratation correcte impossible (vomissements, etc.)

Tableau I: Facteurs favorisant la survenue des CVO et Indications d'hospitalisation d'un patient atteint d'une CVO [31]

- Les douleurs liées aux syndromes drépanocytaires ont un impact psychosocial important, qui est souvent sous-estimé. Les CVO fréquents peuvent perturber la vie scolaire et professionnelle des patients. Lorsque la douleur semble être insuffisamment prise en charge par les professionnels soignants, cela peut entraîner des troubles émotionnels tels que la dépression, l'apathie, la culpabilité et l'agressivité.

- Il est cependant très rare d'observer des comportements toxicomaniaques chez les patients atteints de syndromes drépanocytaires, qui ont souvent recours aux traitements morphiniques. Les crises vaso-occlusives ne peuvent pas être distinguées des épisodes d'infection car elles ne produisent pas de marqueurs biologiques spécifiques.

- Toutefois, pendant les crises, une augmentation de l'hémolyse peut être observée: une élévation des taux de LDH et une perte d'hémoglobine allant jusqu'à 1 ou 2 g/dl. Même en dehors d'une infection associée, l'hyperleucocytose à PNN peut atteindre une valeur supérieure à 15 000/mm³.

4.1.2 Syndrome thoracique aigu

- Le STA représente la seconde complication aiguë fréquente chez les adultes atteints de drépanocytose après la CVO, mais en constitue la 1^{ère} cause de mortalité.

- Les critères diagnostiques comprennent la présence d'un infiltrat radiologique en association avec un ou plusieurs des signes respiratoires suivants: une toux, une douleur thoracique, une dyspnée, des expectorations de crachat de couleur jaune d'or (signe pathognomonique même s'il est rare), de la fièvre, des râles crépitants ou un souffle tubaire.

- Toute présence de signe respiratoire est considérée comme un STA jusqu'à preuve du contraire.

- La physiopathologie du STA est complexe et implique plusieurs mécanismes, dont les embolies graisseuses provenant des foyers de nécrose

médullaire, l'hypoventilation alvéolaire, la vaso-occlusion (qui affecte la microcirculation plutôt que les gros vaisseaux comme dans la maladie thromboembolique) et l'infection (*Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia*, mycoplasme, VRS, parvovirus B-19).

■ La falciformation est favorisée par les particularités de la circulation pulmonaire, qui se caractérise par un flux sanguin lent, des pressions sanguines basses et la présence de sang désoxygéné. Les facteurs de risque pour le STA sont principalement liés à l'hypoventilation alvéolaire, tels que la douleur thoracique, l'abus de morphiniques, la grossesse et les complications postopératoires de chirurgies abdominales.

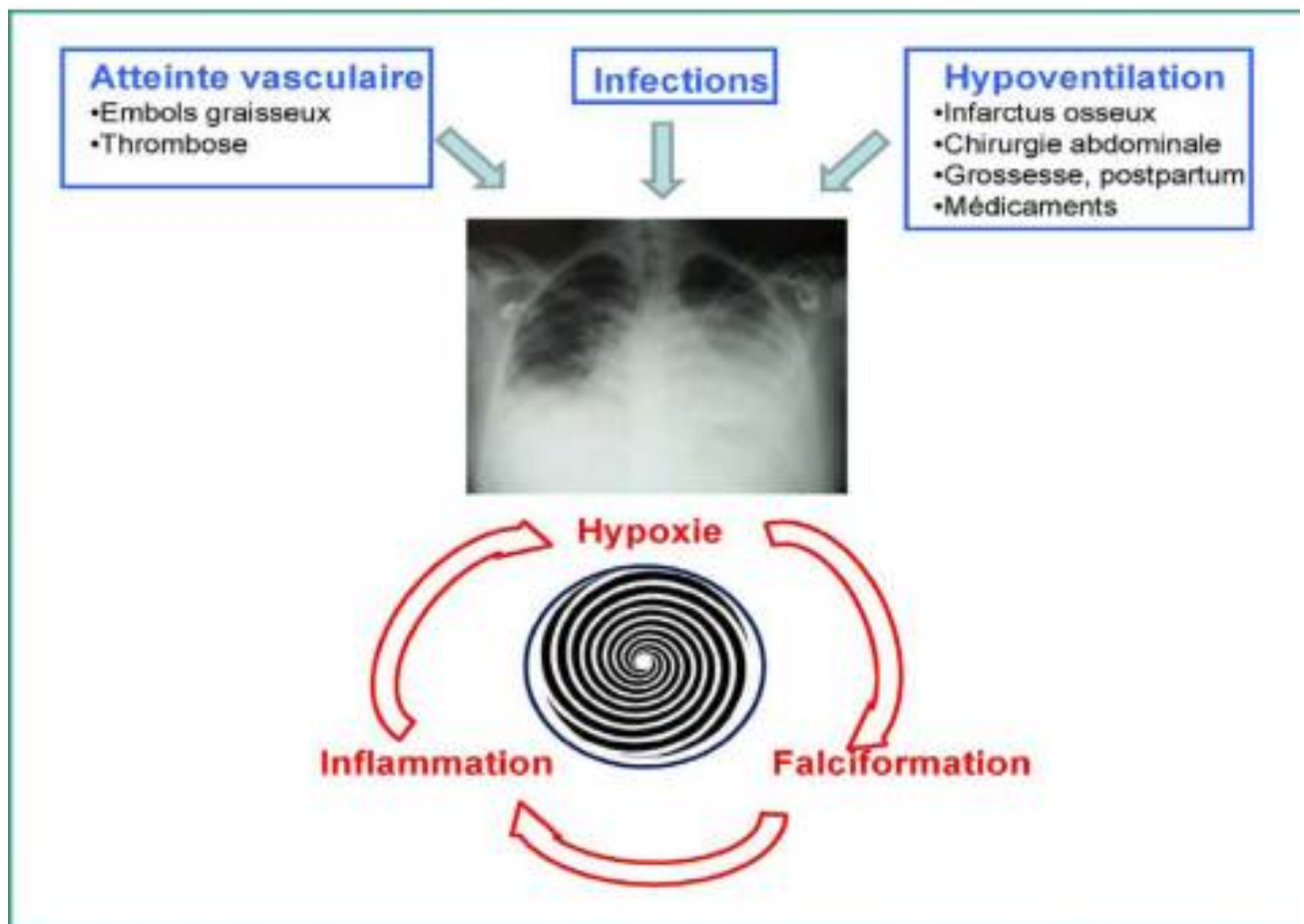


Figure 5: Physiopathologie du syndrome thoracique aigu. [36]

Facteurs déclenchants (en bleu) et déclenchement d'un cercle vicieux : l'hypoxie favorise la falciformation qui aggrave l'inflammation et l'hypoxie.

Tout processus infectieux, atteinte cardio-pulmonaire associée ou prise de corticoïdes peut également être en cause.

Dans la moitié des cas, la survenue d'un STA est au cours d'une hospitalisation motivée initialement pour une autre raison.

L'aggravation rapide et sévère d'un STA peut mettre en jeu le pronostic vital de malade.

- La sévérité du STA est évaluée principalement par des signes cliniques de gravité tels que l'augmentation de la fréquence respiratoire avec une difficulté à parler, l'installation des signes d'épuisement, les sueurs et les troubles de conscience.

- La présence de lésions bilatérales, d'une hypoxémie sévère ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg) et d'une acidose indiquent une évolution défavorable de la maladie.

- En outre, l'appréciation de la rapidité avec laquelle les symptômes et les signes de gravité s'installent est un élément de jugement important.

- Les récurrences fréquentes du STA paraissent favoriser l'installation d'une obstruction bronchique chronique.

4.1.3 Accident vasculaire cérébral

- Les AVC sont une complication grave de la drépanocytose, pouvant entraîner des séquelles psychomotrices importantes voire un décès. Ils sont particulièrement fréquents chez les enfants, avec un pic d'incidence entre 1 et 9 ans. Toutefois, une étude américaine avait montré une recrudescence de l'incidence des AVC après l'âge de 30 ans, majoritairement chez les patients homozygotes.

- La majorité des AVC, en particulier chez les enfants, sont de type ischémique, alors que chez les adultes, ces accidents sont préférentiellement hémorragiques.

■ Il est estimé que le risque de récurrence après un premier accident vasculaire cérébral (AVC) est élevé, atteignant 67 % et se produisant généralement dans les 2 à 3 ans suivant l'épisode initial. Les symptômes les plus fréquents sont l'hémiplégie, la monoplégie, l'amaurose qu'elle soit soudaine ou progressive.

■ Les AVC ischémiques sont causés par des phénomènes d'occlusion tels que des embolies crâniennes et des embolies graisseuses.

■ L'occlusion quant à elle résulte de plusieurs facteurs, notamment:

- La prolifération des fibroblastes dans l'intima et des cellules musculaires lisses entraîne une **altération de la paroi vasculaire** ainsi qu'une lésion de la limitante élastique interne.
- La **turbulence** et le débit **sanguin augmenté**.
- Les **phénomènes inflammatoires locaux** causés par l'adhérence anormale des GR falciformes à l'endothélium.
- Les produits de l'hémolyse qui **consommement des facteurs de vasodilatation**.

Les vaisseaux de gros et moyen calibre des territoires antérieurs, tels que les carotides internes, les artères cérébrales antérieures et moyennes, sont ceux préférentiellement affectés par l'atteinte vasculaire, bien que les vaisseaux distaux de petit calibre puissent également être affectés.

Les hémorragies surviennent généralement à la suite de la rupture d'un anévrisme ou d'un néovaisseau fragile.

Le terme "Moya-Moya" est utilisé pour désigner l'ensemble de ces anomalies visibles sur les imageries.

Plusieurs facteurs peuvent favoriser la survenue d'un AVC: apnées du sommeil par obstruction amygdalienne, notion de méningite antérieure, présence de sténose artérielle intracrânienne, faible concentration en hémoglobine, hyperleucocytose et certains génotypes HLA.

4.1.4 Priapisme

Le priapisme est une érection prolongée, douloureuse, apparaissant indépendamment de toute stimulation.

Une prise en charge urgente semble être indispensable afin de réduire le risque séquellaire fonctionnel néfaste.

Chez les adultes atteints de drépanocytose, la prévalence du priapisme est de 26% à 42 %. Cette condition est causée par un mécanisme de vaso-occlusion dans les corps caverneux, qui entraîne une stase sanguine, un blocage du retour veineux, ainsi qu'une ischémie et anoxie tissulaire à l'origine de la douleur. Si elle n'est pas traitée, cette condition peut entraîner une nécrose ou une fibrose du muscle lisse, et même une impuissance sexuelle permanente.

Le priapisme à haut débit est une forme rare de priapisme comme celle observée après une lésion traumatique de l'artère caverneuse. Contrairement au priapisme classique, cette forme n'est pas douloureuse en raison de l'absence des phénomènes ischémiques.

Le priapisme survient généralement spontanément la nuit ou au réveil, mais peut également être déclenché par l'éjaculation ou la consommation d'alcool.

On distingue deux formes de priapisme : le priapisme intermittent et le priapisme aigu.

- **Le priapisme intermittent**, qui dure de 10 minutes à 3 heures et peut se résoudre de façon spontanée ou à l'aide de manœuvres particulières telles que la déambulation, les exercices musculaires, la douche tiède ou la miction.

La survenue de récurrences peut entraîner un passage au stade aigu du priapisme ainsi que la création de lésions ischémiques dans les corps caverneux; dans ce cas, il est important de rechercher une cause sous-jacente (voir Tableau II).

- **La forme aiguë du priapisme** dure plus de trois heures et constitue une urgence médicale en raison du risque élevé d'impuissance permanente, ce qui nécessite une prise en charge immédiate.

Causes favorisantes	Investigations
Troubles respiratoires	Antécédents de syndromes thoraciques aigus
- syndrome obstructif du sommeil	Interrogatoire : ronflements, somnolence diurne
- asthme vrai	EFR, oxymétrie nocturne
- syndrome restrictif	Examen ORL
Atteinte rénale, notamment :	Ionogramme sanguin et urinaire
- acidose tubulaire distale	Créatinine sanguine et urinaire, débit de filtration rénale
- atteinte glomérulaire	Protéinurie
- insuffisance rénale	
Hyperviscosité	Drépanocytose SC ayant une Hb totale > 12 g/dl
Fièvre, déshydratation	
Toxiques, iatrogènes	
- alcool	
- médicaments (α -bloquants, clozapine (neuroleptique), testostérone (traitement des pubertés retardées), sildénafil, tamoxifène, oméprazole, papavérine)	
- cocaïne	

Tableau II: Causes favorisant le priapisme et les différentes investigations à réaliser si récidives. [31]

4.1.5 Complications infectieuses

Une complication assez fréquemment associée à la drépanocytose. Le risque infectieux est particulièrement élevé chez les enfants, et les mesures préventives mises en place ont diminué considérablement la mortalité chez ces derniers.

Le risque d'infection chez les adultes atteints de drépanocytose est moins étudié et se distingue de celui chez les enfants de plusieurs manières. Les adultes présentent moins souvent un risque vital engagé, leur présentation de la maladie est généralement chronique et présentent des différences en matière de localisations infectieuses et types de germes.

La susceptibilité aux infections dans la drépanocytose est causée par l'altération de la fonction splénique suite à la survenue répétée d'infarctus. Cela rend les patients prédisposés aux infections causées par des germes encapsulés, tels que le pneumocoque.

Néanmoins, diverses anomalies immunitaires autres que l'asplénie fonctionnelle ont été rapportées dans la maladie. Il s'agit notamment d'anomalies fonctionnelles affectant le complément, les immunoglobulines et les leucocytes, ainsi que l'expression altérée des CD1 sur les monocytes.

D'après une étude, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* et *Salmonella* sont les principaux germes incriminés dans les bactériémies liées aux infections communautaires qui touchent les adultes atteints de drépanocytose.

En revanche, dans les infections nosocomiales, *Staphylococcus aureus* est la première bactérie incriminée.

Ceci est souvent associée à l'utilisation d'une voie intraveineuse (IV) et peut fréquemment entraîner infectieuses ostéo-articulaires comme localisation secondaire.

Les personnes atteintes de drépanocytose sont fréquemment sujettes à des infections pulmonaires et sont prédisposées à développer une ostéomyélite en raison d'infections secondaires touchant les zones osseuses nécrosées; et est généralement observée dans les os longs de façon multifocale conduisant parfois à une forme chronique.

La recherche des infections urinaires doit être systématique devant toute douleur abdominale ou fièvre. toutefois que l'interprétation de la température n'est pas toujours facile.

Il est possible que l'infection par le parvovirus B19 entraîne une diminution transitoire d'érythroblastes .

Bien que la fièvre soit un symptôme courant associé aux CVO pouvant être dissimulé par la prise de traitements antipyrétiques, elle ne dépasse généralement pas les 38,5°C. Par conséquent, il est essentiel de rechercher systématiquement une source d'infection sous-jacente.

Le pneumocoque demeure une menace pour les adultes atteints de drépanocytose présentant un risque d'infection persiste tout au long de leur vie. Ainsi la vaccination est à renouveler tous les cinq ans au minimum et toute antibiothérapie d'un sepsis grave doit essentiellement viser cette bactérie.

L'insuffisance rénale progressive, l'HTA et l'HTAP sont des comorbidités souvent observées chez ces patients drépanocytaires.

Les patients atteints de drépanocytose peuvent présenter des CVO aiguës notamment un syndrome thoraco-abdominal (STA) déclenchées par des infections virales, ayant des conséquences mortelles.

Ainsi le COVID-19 peut facilement entraîner un STA et une défaillance viscérale multiple surtout en présence de lésions pulmonaires chroniques.

En outre, ces patients infectés par le SARS-CoV-2 présentent un risque élevé de thrombo-inflammation et d'événements thrombotiques par dysfonctionnement endothélial sous-jacent et expression anormale de pro-coagulants (facteur tissulaire).

Une étude américaine a révélé une incidence plus élevée d'infections nécessitant une hospitalisation et un taux de mortalité élevé chez les patients de descendance afro-américaine et hispanique, mettant ainsi en lumière l'impact des inégalités raciales dans le domaine de la santé.

4.1.6 Aggravation de l'anémie et nécrose médullaire

Chaque patient a un niveau de concentration en hémoglobine en phase stationnaire stable et différent, généralement situé entre 7 g/dl et 9 g/dl, avec un taux de réticulocytes > 500 000/mm³.

Le tableau III regroupe les différents facteurs pouvant aggraver l'anémie du drépanocytaire; Pour interpréter une telle aggravation, il est important de considérer les caractéristiques de l'anémie à savoir si elle est régénérative ou non, aiguë ou chronique.

Pendant les crises vaso-occlusives, l'hémolyse est souvent accentuée, entraînant une baisse d'hémoglobine chiffrée à 1-2 g/dl. Quand la diminution est plus significative que cela, il faudra envisager d'autres étiologies possibles.

Anémie à réticulocytose élevée	Accentuation de l'hémolyse (CVO)
	Hémorragie (notamment liée à l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens)
	Hémolyse auto-immune
	Séquestration splénique ou hépatique
	Accident transfusionnel
	Crise palustre
Anémie à réticulocytose basse	Carence en folates
	Carence en fer
	Infection à parvovirus
	Toxicité de l'hydroxyurée
	Insuffisance rénale
	Nécrose médullaire

Tableau III: Les facteurs aggravant l'anémie [31]

Chez les adultes, la séquestration splénique est moins fréquente que chez les enfants et affecte principalement ceux présentant une concentration élevée en hémoglobine à l'état basal. Elle est caractérisée par une splénomégalie accompagnée d'une baisse du taux d'hémoglobine d'au moins 2 g/dl.

Il est important de suivre et dépister régulièrement toute carence en folates en effectuant un hémogramme et de prescrire une supplémentation à long terme systématique à visée préventive.

Une atteinte rénale peut se manifester par une diminution progressive de la concentration en hémoglobine. Ce phénomène est assez courant chez les personnes âgées drépanocytaires, avec une diminution l'hémoglobine de 0,02 g/dl pour chaque augmentation de 10 unités/l de la créatininémie selon un étude.

La nécrose médullaire étendue est rare, grave et nécessite des échanges transfusionnels rapides. Elle peut être suspectée devant une crise vaso-occlusive sévère et diffuse, pouvant être accompagnée d'embolies graisseux et/ou des signes de défaillance multi viscérale. On peut également observer des signes d'irritation médullaire, comme une hyperleucocytose avec érythromyélie, suivie de l'installation d'une leucopénie, d'une aggravation de l'anémie et d'une thrombopénie.

Ce diagnostic doit être rapidement confirmé par un myélogramme.

4.1.7 Douleurs abdominales aiguës et lithiase biliaire

Bien que la douleur abdominale aiguë soit rarement causée par une CVO, cette étiologie doit être considérée comme diagnostic d'élimination.

Cette condition est marquée par une douleur abdominale d'apparition progressive qui se propage dans toute la région abdominale et est accompagnée d'iléus réflexe à l'origine d'un météorisme avec Arrêt des Matières et des Gaz (AMG).

Devant l'installation de douleur brutale de l'hypochondre droit associée d'une élévation des taux de transaminases supérieure à 1 000 UI/L et d'hyperleucocytose; il est essentiel d'évoquer une CVO hépatique même si elle est rare. Ce type de CVO peut rapidement se compliquer par une insuffisance hépatocellulaire terminale.

De la même manière, la CVO splénique, étant également rare, est suspectée devant une douleur siégeant l'hypochondre gauche parfois accompagnée d'un infarctus splénique identifiable à l'échographie.

Il est important de noter que la constipation résultant de la consommation de substances morphiniques et de l'alitement est à l'origine des douleurs abdominales chez ces patients.

Cependant, du fait du phénomène d'hémolyse chronique ; les calculs biliaires représentent une condition distincte assez fréquente chez ces patients devant être recherchée systématiquement même en absence de symptômes.

Ces calculs biliaires peuvent se compliquer en cholécystite, angiocholite et pancréatite, dont l'évolution est souvent grave chez les patients atteints de drépanocytose.

La pratique courante consiste à proposer une cholécystectomie programmée pour tout calcul vésiculaire diagnostiqué, même asymptomatique.

4.1.8 Complications oto-rhino-laryngologiques [34][35]

Les atteintes de la sphère ORL sont probablement sous-estimées dans la drépanocytose. Le vertige aigu ou la diminution progressive de l'acuité auditive sont plus fréquents chez les patients drépanocytaires que dans la population générale.

Les épisodes de vertige aigu sont généralement provoqués par une vaso-occlusion dans la micro-circulation de l'oreille interne. Il peut parfois être associé à un accident vasculaire cérébral touchant la région cérébello-vestibulaire, ce qui requiert

une intervention médicale immédiate. Dans certains cas, ils peuvent être liés à un accident vasculaire cérébral dans la région vestibulo-cérébelleuse, nécessitant une intervention urgente.

La vidéo-nystagmographie et l'audiogramme avec impédancemétrie sont des explorations pouvant être utiles pour évaluer un vertige aigu.

Le traitement consiste à réduire un éventuel facteur d'hyperviscosité par hydratation ou saignée, et à envisager un échange transfusionnel en cas de signes de gravité.

La sensibilité de la cochlée à l'hypoxie est importante du fait de la consommation d'oxygène qui y est accrue et de sa capacité limitée en anaérobiose.

L'hypoxie de l'organe de Corti est causée par un phénomène de vaso-occlusion dans la cochlée avec un risque d'altération de l'audition.

Les patients drépanocytaires présentent principalement l'altération de la réception neurosensorielle aux hautes fréquences comme de déficit auditif.

L'hydroxyurée peut être efficace en matière de prévention de l'hypoacousie.

Il est également important de surveiller les amygdales volumineuses pouvant causer une obstruction des voies respiratoires supérieures, ainsi que les infections telles que la sinusite chronique, qui peuvent à leur tour entraîner des complications de la drépanocytose, telles que la CVO ou le priapisme. Il est donc crucial de les détecter et de les traiter.

4.2 Complications chroniques

Sous le terme "complications chroniques", sont regroupées les complications de la drépanocytose d'expression non aiguë, principalement liées aux atteintes organiques provoquées par cette maladie du fait de la vasculopathie.

Ces complications représentent une spécificité de la drépanocytose à l'âge adulte.

Elles ont des similitudes telles que leur incidence qui augmente avec la durée d'agression, donc avec l'âge ; leur installation le plus souvent insidieuse ; elles ne se traduisent par des symptômes que tardivement, ce qui peut entraîner de graves séquelles à un stade avancé.

De ce fait, il est essentiel de les rechercher de manière systématique, de les prévenir et de les traiter précocement pour minimiser les dommages.

4.2.1 Atteintes ostéoarticulaires chroniques

L'ostéonécrose aseptique épiphysaire est la complication ostéo-articulaire chronique la plus fréquente chez l'adulte souffrant de drépanocytose.

On estime que 20 % à 40 % des adultes drépanocytaires homozygotes aux États-Unis en sont atteints.

La présence de lésions au niveau des têtes fémorales peut engendrer des complications fonctionnelles graves et invalidantes.

De différentes autres zones du corps peuvent également être touchées, notamment les têtes des humérus, les extrémités distales des fémorales et humérales, les épiphyses tibiales proximales et l'astragale.

La manifestation clinique la plus fréquente de L'ostéonécrose aseptique de la hanche étant une douleur inguinale ou fessière, lors de la marche ou après une station assise prolongée, ayant un caractère intermittent puis progressivement croissant devenant constante et invalidante.

Le diagnostic repose sur un examen clinique à la recherche de douleur lors des mouvements de rotation interne de la cuisse et sur L'imagerie qui est cruciale, plus particulièrement aux stades précoces, pour orienter le choix thérapeutique en fonction de la gravité de la maladie.

Les complications affectant les articulations sont peu fréquentes.(voir Tableau IV).

En présence d'un épanchement articulaire, il est important d'éliminer en premier lieu une arthrite septique.

Toutefois, l'étiologie la plus fréquente est la survenue d'un épanchement du à un infarctus sous-périosté de voisinage lors d'une CVO.

Dans cette situation, si aucun signe d'inflammation locale ou de fièvre n'est détecté, il n'est pas nécessaire de procéder immédiatement à une ponction articulaire à visée bactériologique.

Complications osseuses	-Infarctus osseux au cours d'une crise -Ostéonécrose aseptique -Ostéomyélite chronique -Séquelles de nécroses diaphysaires (ou d'infarctus osseux survenant lors des CVO) - « os dans l'os » : régénérations osseuses parallèles à la corticale interne - déformations des vertèbres « en H » : effondrement de la partie centrale des plateaux vertébraux au décours de CVO vertébrales -Fractures pathologiques dans les zones d'infarctus osseux et/ou d'infections pouvant être provoquées par un microtraumatisme à distance de l'épisode aigu
Complications articulaires	-Arthrite septique - Arthrite au contact d'un infarctus osseux - Arthrites goutteuses (rare malgré l'hyperproduction d'acide urique secondaire à l'hémolyse chronique et à la néphropathie) - Hémarthroses (genoux), secondaires aux thromboses intravasculaires de la synoviale - Maladie auto-immune (à évoquer devant des arthrites ou arthralgies récurrentes)

Tableau IV: Complications osseuses et articulaires chez le drépanocytaire adulte. [31]

4.2.2 Atteintes rénales

L'étendue des atteintes rénales est large. La glomérulopathie est la principale affection mais des tubulopathies affectant la concentration et l'acidification des urines sont également observées.

Selon les estimations, jusqu'à 79 % des adultes atteints de drépanocytose homozygote présentent une albuminurie micro- ou macroscopique, et entre 5 % et 18% d'entre eux souffrent déjà d'une insuffisance rénale.

La néphropathie du drépanocytaire évolue insidieusement, se manifestant par une protéinurie, une acidose métabolique ainsi que des troubles ioniques.

Étant donné que la créatininémie est généralement basse chez ces patients en raison de l'hyper-filtration, de la faible masse musculaire et de la dénutrition fréquente, il est recommandé de dépister la protéinurie et la microalbuminurie une fois annuellement au minimum, en l'absence de tout épisode aigu.

Contrairement à la population africaine noire, la pression artérielle de base est plus basse chez les patients atteints de drépanocytose, ce qui explique pourquoi l'hypertension artérielle est rare chez ces patients et ne survient qu'aux stades avancés de l'insuffisance rénale.

Cependant, il est essentiel de prendre en compte toute augmentation de la pression artérielle par rapport à la pression artérielle initiale et de choisir un éventuel traitement approprié. Les patients atteints de drépanocytose sont également plus susceptibles de développer des infections urinaires symptomatiques, qui peuvent aggraver la néphropathie.

Les hématuries micro- ou macroscopiques ne sont pas rares et sont souvent causées par des nécroses papillaires résultant de phénomènes de vaso-occlusion au niveau de la médulla. Toutefois, il est toujours important d'envisager un carcinome médullaire rénal, que l'on peut dépister par une échographie rénale.

4.2.3 Atteintes cardiaques

Lorsqu'une personne souffre d'anémie chronique, cela peut affecter la fonction cardiaque qui doit constamment s'adapter pour compenser les effets de l'anémie. Cette adaptation se traduit par une augmentation progressive du débit cardiaque, qui peut finalement conduire à une dilatation du ventricule gauche.

Il est rare que l'anémie chronique conduise à une insuffisance cardiaque suite à une altération de la fonction systolique du ventricule gauche ou à une anomalie de la relaxation.

Toutefois, la complication cardiovasculaire la plus sérieuse associée à l'anémie chronique est l'hypertension artérielle pulmonaire, qui est considérée comme la principale cause de morts subites.

L'incidence de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est estimée entre 20% et 40%, ce qui la rend un facteur de mauvais pronostic (avec une mortalité de 30%) d'autant plus si elle est associée à une dysfonction diastolique.

Lorsqu'un patient drépanocytaire présente une dyspnée subaiguë sans présenter une douleur thoracique, avec une augmentation de la vitesse de régurgitation d'insuffisance tricuspидienne supérieure à 2,5 m/s détectable sur l'échocardiographie Doppler, cela peut être un signe suspect d'hypertension artérielle pulmonaire.

Les patients atteints de drépanocytose présentent rarement des complications ischémiques, l'angor chez eux est peu fréquent, avec un ECG (électrocardiogramme) normal dans la plupart des cas.

La surcharge en fer causée par l'hémolyse chronique et les transfusions répétées entraîne rarement une cardiomyopathie chez ces patients drépanocytaires, contrairement à ceux atteints de thalassémie majeure, et lorsqu'elle se produit, elle est asymptomatique.

4.2.4 Atteintes pulmonaires

Le parenchyme pulmonaire est le siège d'une altération progressive qui pourrait évoluer vers une insuffisance respiratoire.

Les images radiologiques montrent le plus souvent une atteinte interstitielle avec un épaississement des septa interlobulaires et pleuraux, mais également des atélectasies, des bronchectasies et des dilatations lobulaires focales.

Les altérations histologiques se caractérisent par la présence de lésions nécrotiques localisées dans les parois des alvéoles, suivies du développement de fibrose.

Sur le plan fonctionnel, ces anomalies peuvent prendre la forme d'une obstruction et/ou d'une restriction, avec ou sans altération de la diffusion du CO, dont les conséquences fonctionnelles semblent pas être directement liées à l'étendue des images radiologiques.

Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) permettent de détecter ces anomalies qui sont le plus souvent asymptomatiques pendant une période prolongée.

Les altérations pulmonaires radiologiques et fonctionnelles augmentent avec le nombre d'épisodes de syndrome thoracique aigu (STA).

L'asthme, assez fréquent chez les enfants drépanocytaires favorisant les épisodes de syndrome thoracique aigu, est rare chez les adultes.

4.2.5 Atteintes oculaires

La rétinopathie est la forme d'atteinte oculaire la plus fréquente du drépanocytaire.

Cette maladie affecte 64% des personnes homozygotes et environ 79% des personnes hétérozygotes composites SC. Bien qu'elle ne présente aucun symptôme pendant longtemps, elle commence par des phénomènes de vaso-occlusion en périphérie, suivis du développement d'une néovascularisation.

Des complications graves, telles qu'une hémorragie intra-vitréenne ou un décollement de la rétine, peuvent survenir en cas de manifestation de cette maladie. Ces complications sont à l'origine de séquelles permanentes.

Pour prévenir ces conséquences, il est recommandé de réaliser un examen annuel du fond d'œil et souvent une angiographie rétinienne pour déterminer les zones d'ischémie et fournir un cliché de référence permettant d'apprécier l'évolution de la maladie.

4.2.6 Ulcères cutanés

Les ulcères cutanés comme complication de la drépanocytose sont fréquents ; se trouvant chez 5 % à 20 % des patients français. Leur retentissement fonctionnel est généralement sous-estimé.

Ces affections sont plus courantes chez les hommes vivant en zone tropicale, avec une anémie sévère et une hémolyse importante.

Dans le contexte de cette maladie, la présence d'une α -thalassémie ou d'un taux élevé d'HbF constitue un facteur de protection.

Ces ulcères ont tendance à apparaître bilatéralement et ayant comme zone de prédilection la région de la malléole.

On en distingue deux tableaux distincts :

- Les ulcères de petite taille qui ont tendance à cicatriser rapidement en quelques semaines ou mois, mais pouvant récidiver.
- En revanche, les grands ulcères ont un impact significatif sur la fonctionnalité et la vie sociale, car ils ne cicatrisent pas. Ceux-ci peuvent causer de fortes douleurs chroniques, une raideur de la cheville, et parfois être une source d'infections ou initier un syndrome dépressif.

5. Diagnostic

Dans tous les cas, le diagnostic de la drépanocytose repose sur une identification formelle de l'HbS.

Cette démarche doit être complétée par une enquête familiale, des informations cliniques et un hémogramme récemment effectué à distance d'une transfusion antérieure. Pour guider la démarche diagnostique et orienter le choix des examens à réaliser, il est conseillé de suivre l'arbre décisionnel illustré dans la figure 6.

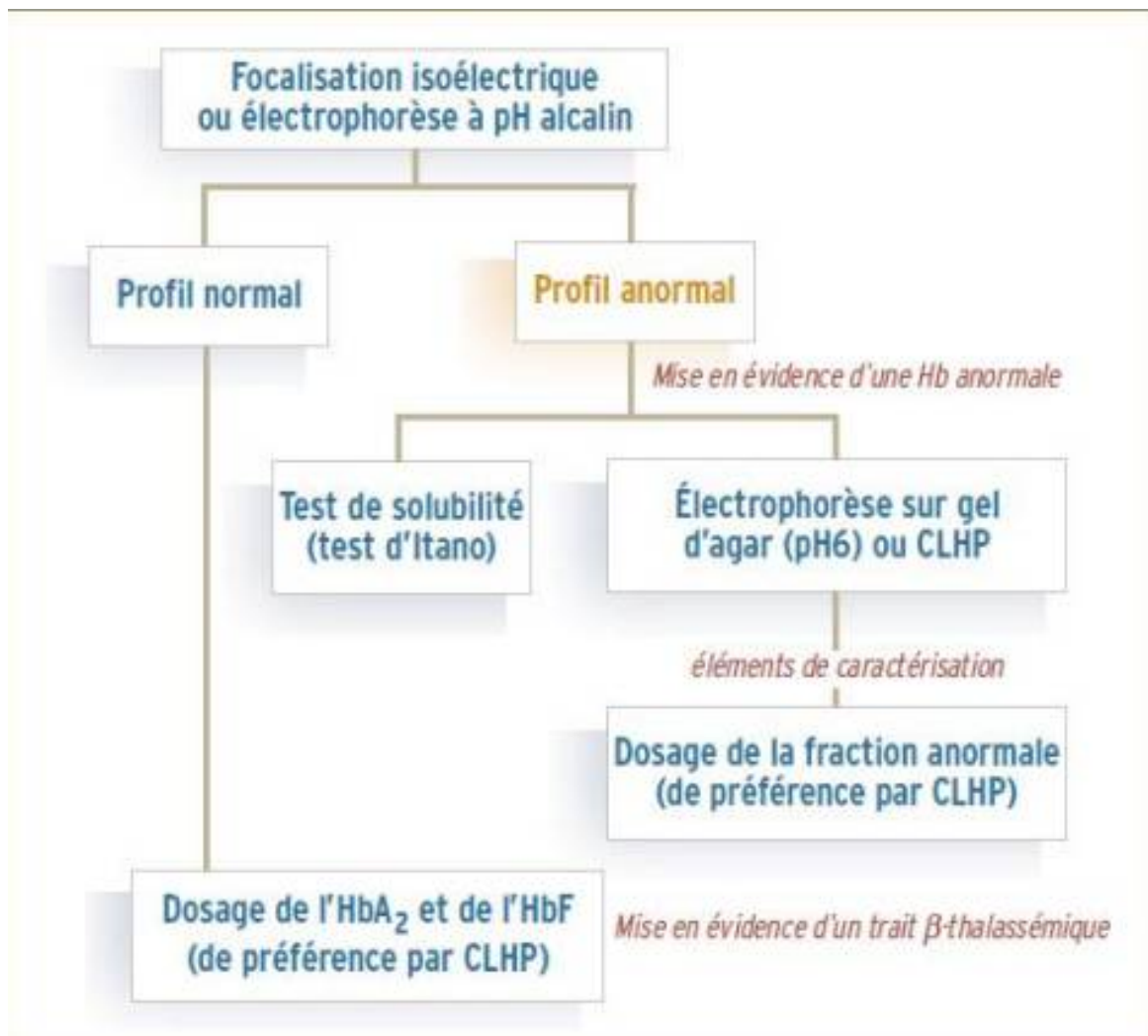


Figure 6: Arbre décisionnel diagnostique. [37]

Hb hémoglobine ;

CLHP : Chromatographie Liquide Haute Performance

5.1 Étude hématimétrique et phénotypique [29-31] [37-40]

En dehors de toute complication aiguë surajoutée, la drépanocytose homozygote se caractérise par un taux d'Hb variant entre 7 et 9 g/dl, un taux de réticulocytes de 200 000 à 600 000 par mm³, une valeur normale de VGM, un frottis sanguin révélant la présence constante de drépanocytes, avec une hyperleucocytose à prédominance de PNN dont le taux peut atteindre 15 000 à 20 000 par mm³, une augmentation de l'activité de la LDH (qui est un marqueur de gravité quand elle est supérieure à 4N ou > 1 000 UI/L,) et une tendance à la thrombocytose.

La présence d'une microcytose chez un patient porteur d'un trait drépanocytaire doit faire une carence martiale ou une α -thalassémie éventuellement associée.

En revanche, dans la drépanocytose hétérozygote le sang périphérique est identique au sang normal. Cependant, lorsque les érythrocytes sont incubés au laboratoire dans un milieu désoxygéné (on parle du test d'Emmel dont le principe est de mettre une goutte de sang avec une goutte de métabisulfite de sodium 2 % comme substance réductrice sur une lamelle recouverte de paraffine) Après une période d'incubation de 30 minutes, des drépanocytes apparaissent au microscope (comme illustré dans la figure 7),révélant une falciformation .

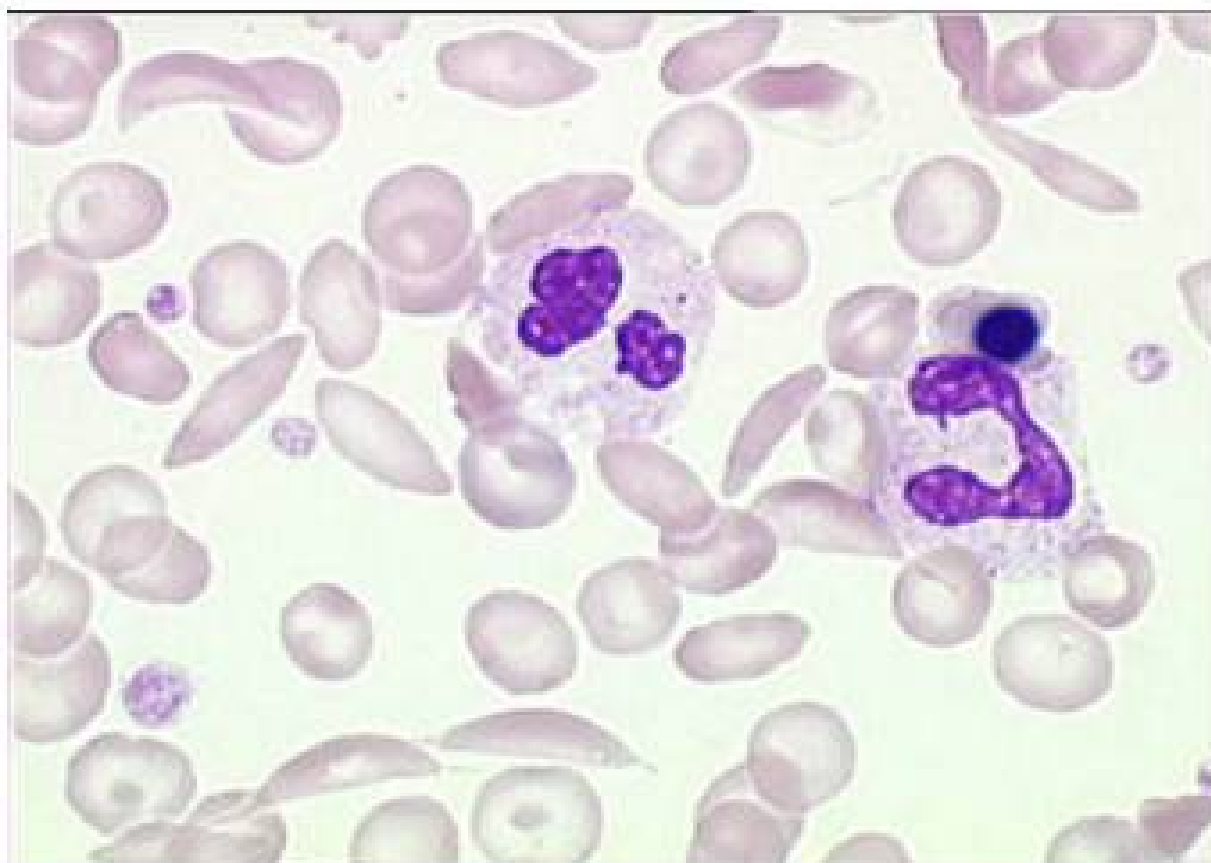


Figure 7: Nombreuses hématies falciformes. Frottis sanguin en MGG Gx1000. [38]

Le test d'Emmel est indispensable pour la confirmation de la nature drépanocytaire de l'hémoglobine migrant à l'endroit de l'hémoglobine S.

En pratique, ce test de falciformation peut être couplé à une étude de l'hémoglobine par électrophorèse à pH alcalin, dans le but d'affirmer qu'une bande suspecte ayant migré sur acétate de cellulose correspond à l'HbS.

En raison de son manque de sensibilité et de spécificité, le test ne peut pas être employé seul pour établir un diagnostic précis de l'Hb S. Il peut entraîner de nombreux résultats faussement positifs ou négatifs, et la distinction entre les formes hétérozygote et homozygote ne peut être obtenue de façon fiable.

Il est recommandé d'examiner plusieurs zones de la préparation car la falciformation ne s'effectue pas de façon homogène.

Le Test d'Itano (test de solubilité) : il permet la mise en évidence in vitro de la polymérisation de l'hémoglobine S et son caractère insoluble [109]. Il consiste en la désoxygénation d'une solution diluée d'hémoglobine, dont l'activité peut être grandement accrue par l'utilisation d'un tampon phosphate de force ionique élevée.

L'apparition d'un trouble est alors observée en présence d'HbS à température ambiante. La centrifugation montre qu'il s'agit d'un précipité d'hémoglobine. Le test de solubilité peut également servir de test de confirmation à une électrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin révélant une bande de migration suspecte. Si l'on est en présence d'hémoglobine S, il se produit immédiatement un trouble net dans le tube réactionnel. Le tube témoin doit rester limpide (Figure 8).

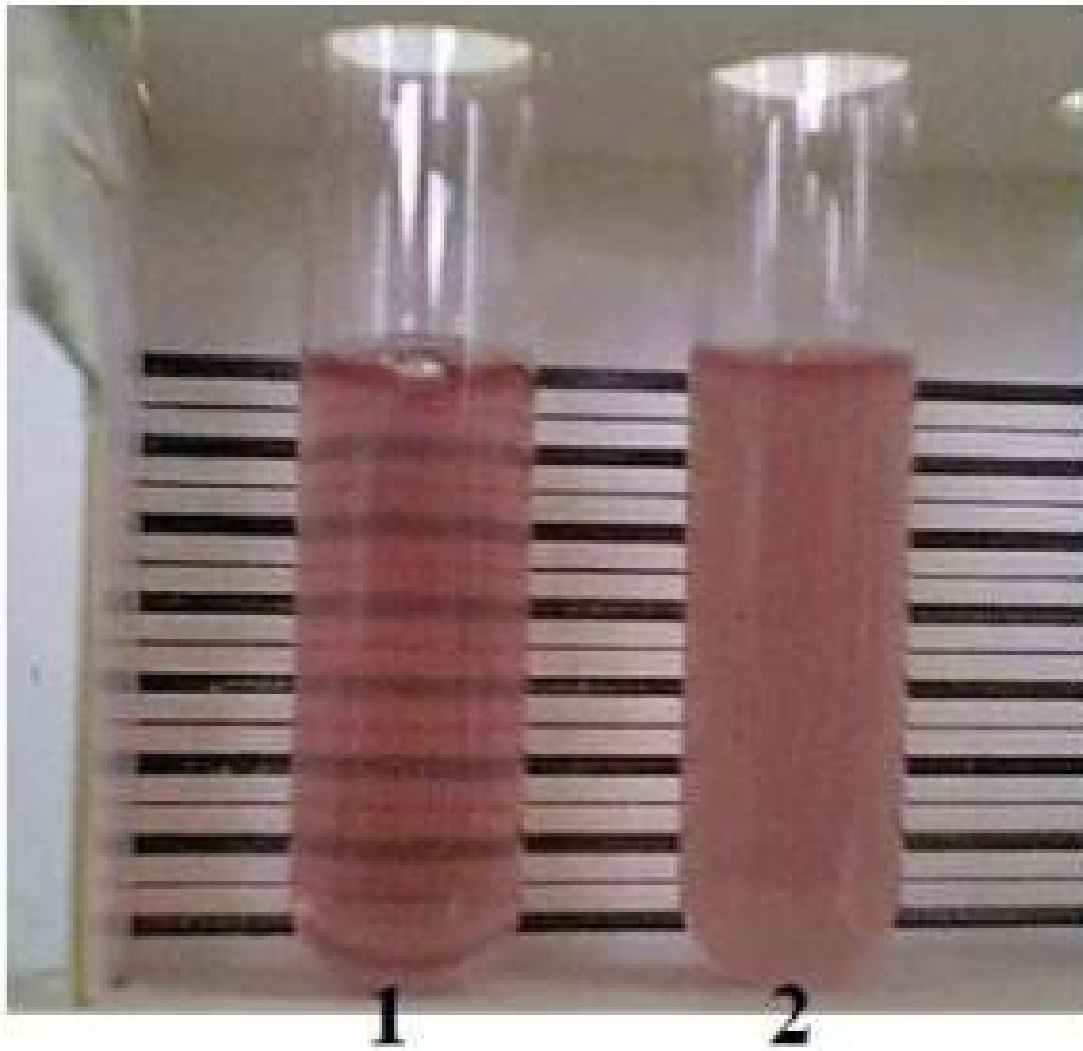


Figure 8: Test d'Itano 1-Témoin normal 2- Présence d 'HbS

Chez le drépanocytaire SS, la présence d'hémoglobines S, F et A2 est affirmée par l'électrophorèse d'hémoglobine, avec une HbS comprise entre 77% et 96%, et un taux d'Hb A2 entre 2% et 3%; mais pas d'HbA.

En revanche, chez le drépanocytaire hétérozygote, son électrophorèse d'Hb révèle une proportion importante d'Hb A (55% à 60%), une fraction d'HbS significative (40% - 45%), ainsi qu'une proportion mineure en HbA2 (2% - 3%) (Tableau V).

L'électrophorèse à pH alcalin est le test le plus couramment utilisé, à l'aide d'un témoin normal et un ou plusieurs témoins contenant des fractions aberrantes (F/C /S...) (Figure 9).

Le dépistage des mutants rares de l'Hb se fait grâce à la combinaison de l'isoélectrofocalisation et de la CLHP.

Le dépistage des mutants rares de l'Hb se fait grâce à la combinaison de l'isoélectrofocalisation et de la CLHP.

	Normale	SS	SC	Sβ°thal	Sβ+thal
Hb (g/dL)	12-16	7-9	10-12	7-9	9-12
Electrophorèse de l'Hb (%)					
A1	95,5-97	0	0	0	1-25
S	0	77-98	50	80-90	55-90
F	1	2-20	< 5	5 - 15	5 - 15
A2	2-3,5	2-3	0	4-6	4-6
C	-	-	40-50	-	-

Tableau V: syndromes drépanocytaires: caractéristiques biologiques majeures. [39]

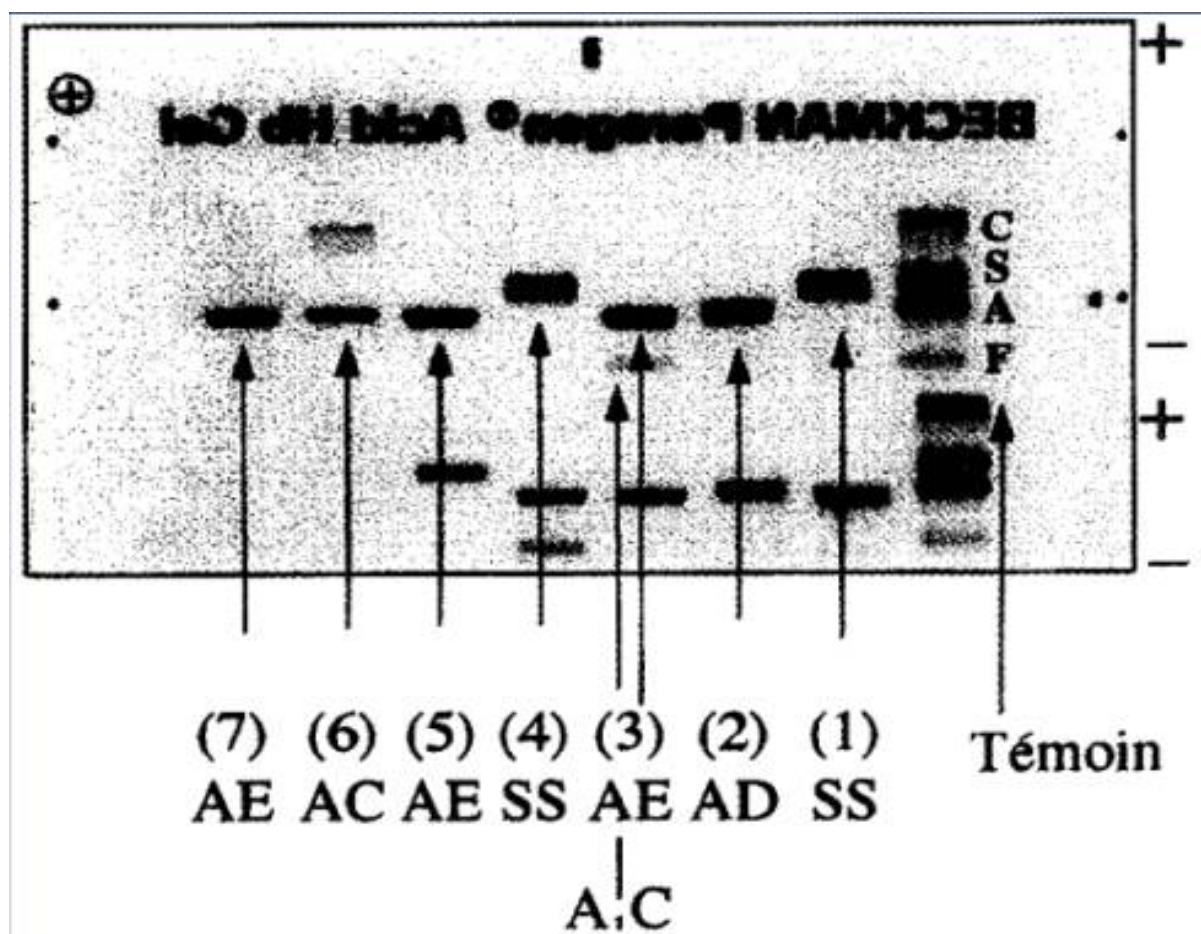


Figure 9: Électrophorèse à pH acide réalisée avec l'appareil Paragon Beckman. [39]

En France, une campagne de dépistage néonatal est encouragée pour les enfants dont les parents proviennent de pays considérés comme "à risque".

Cette démarche consiste à effectuer un prélèvement sanguin au talon du bébé, en déposant une goutte de sang sur un carton de Guthrie, utilisé pour les autres types de dépistage.

Pour établir un diagnostic précis, deux des trois techniques suivantes sont systématiquement utilisées : à savoir l'électrophorèse capillaire, l'isoélectrofocalisation, et la CLHP. tandis que le test de solubilité n'est pas utilisable en raison de la faible quantité d'HbS.

Les nouveau-nés ainsi dépistés sont ensuite conviés dans un centre spécialisé où un prélèvement veineux est effectué pour confirmer le diagnostic.

Les parents sont donc informés des résultats et les enfants dirigés vers un centre expert pour une éventuelle prise en charge. Une intervention précoce est essentielle pour une amélioration significative du pronostic.

5.2 Étude génotypique [41]

Pour étudier le génotype des patients drépanocytaires il est nécessaire d'identifier la mutation drépanocytaire et de rechercher une thalassémie associée. Lorsque le diagnostic phénotypique est impossible à établir, cette méthode est la seule option pour les malades ayant subi une transfusion sanguine dans les 4 derniers mois.

Lorsque l'étude de l'hémoglobine phénotypique de l'ensemble de la famille n'est pas disponible, il est nécessaire de rechercher la mutation chez les patients atteints de drépanocytose pour distinguer les individus homozygotes SS de ceux thalasso-drépanocytaires S β 0-thalassémiques.

Il est donc crucial de disposer de ces informations pour conseiller les parents d'enfants atteints de la maladie et les patients en âge de concevoir sur les aspects génétiques liés à la drépanocytose.

L'inclusion de la recherche de l' α -thalassémie dans le diagnostic biologique des syndromes drépanocytaires est essentielle, car elle permet d'expliquer la microcytose et de prendre en compte le risque de certaines complications.

Le diagnostic s'effectue par PCR (polymérase chain réaction) en utilisant des sondes nucléotidiques de synthèse qui reconnaissent les séquences mutées et normales. Le diagnostic est posé après amplification génique de l'ADN de la séquence correspondant à la mutation. Cette technique est réservée aux laboratoires spécialisés.

6. Besoin transfusionnel / particularité transfusionnelle chez le drépanocytaire

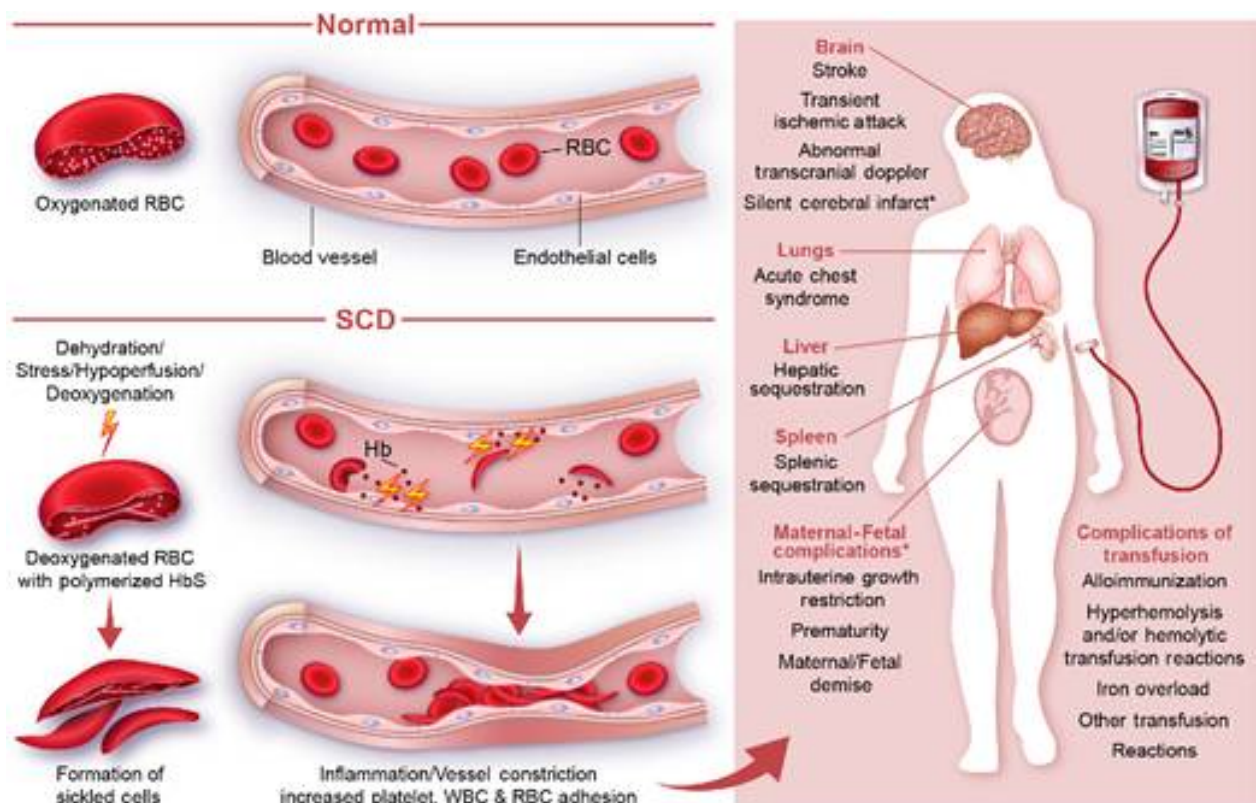


Figure 10: Indications pour la transfusion de globules rouges dans la drépanocytose. [42]

La physiopathologie de la drépanocytose rend les transfusions utiles pour de nombreuses complications. La prise en compte du scénario clinique pour un patient individuel est toujours importante, en particulier pour certaines indications de transfusion (Les femmes enceintes présentant des complications graves ou fréquentes liées à la drépanocytose ou une grossesse à haut risque.)

Difficultés transfusionnelles chez le drépanocytaire [43-50]

La transfusion de globules rouges est un traitement majeur au cours de la drépanocytose. Ainsi la majorité des patients reçoivent au cours de leur vie 1 à plusieurs centaines de concentrés de globules rouges.

Ces patients développent donc beaucoup plus fréquemment des anticorps anti-érythrocytaires que ceux non drépanocytaires, ce qui entraîne une difficulté particulière à trouver des CGR compatibles, mais qui les place surtout au risque de développer des hémolyses post-transfusionnelles.

Parallèlement, ces réactions sont aussi beaucoup plus fréquentes chez ces patients que dans les autres populations des patients transfusés. Au cours de la drépanocytose, cette réaction hémolytique peut être particulièrement sévère, engageant le pronostic vital avec notamment la destruction concomitante des propres globules rouges du patient.

L'insuffisance de l'approvisionnement en sang est l'un des plus grands défis à relever en matière de transfusion des drépanocytaires en Afrique.

Dans une étude réalisée au Nigéria [45], 78 % des hôpitaux ont déclaré ne pas pouvoir transfuser régulièrement des patients en raison de la pénurie de sang et les culots globulaires n'étaient disponibles que dans 45 % des cas.

Dans le rapport 2016 de l'OMS sur la sécurité et la disponibilité du sang [46], les 46 pays de la Région africaine de l'OMS n'ont collecté qu'environ 4 % des dons mondiaux, bien que ces pays abritent environ 13 % de la population mondiale ; la proportion de dons volontaires non rémunérés n'était que de 67 %, et le pourcentage de transformation du sang en composants était de 69 % dans la Région africaine.

Le risque accru d'infections transmises par transfusion (ITT) est un facteur limitant car la prévalence des ITT est élevée dans la population générale, et les mesures de sécurité telles que la déleucocytation des produits cellulaires et le dépistage des maladies infectieuses prises pour réduire le risque résiduel de transmission ne sont pas toujours les plus efficaces [47].

Les personnes atteintes de drépanocytose courent un risque élevé de développer des complications liées aux transfusions sanguines, notamment une surcharge en fer, une auto et une allo-immunisation aux antigènes des globules rouges et des leucocytes humains, des réactions transfusionnelles hémolytiques retardées et une hyperhémolyse.

La prévalence de l'allo-immunisation chez les patients transfusés atteints de drépanocytose varie de 4 à 30 % en Afrique [48].

L'appariement phénotypique étendu au-delà des antigènes des systèmes de groupes sanguins Rh et Kell, en utilisant des méthodes sérologiques ou moléculaires, est une stratégie pour prévenir l'allo-immunisation [49] et ces techniques ne sont pas systématiquement utilisées en Afrique.

La transfusion sanguine chronique comporte un risque élevé de surcharge en fer, bien que les lésions organiques associées à cette surcharge soient moins fréquentes que dans la thalassémie et dans l'hémochromatose génétique [50].

Cependant, la prise en charge de la surcharge en fer post-transfusionnelle est très limitée en Afrique, en raison du manque d'outils biologiques et radiologiques permettant de diagnostiquer précisément cette surcharge, et du coût élevé de son traitement.

En résumé, le traitement par transfusion sanguine faisant partie intégrante de la prise en charge des drépanocytaires ; il est donc nécessaire d'améliorer les efforts et les stratégies pour surmonter ces difficultés et optimiser les pratiques de transfusion sanguine dans les pays africains.

7. Autres thérapeutiques

7.1 Hydroxyurée (HU) [39] [40] [51]

À l'heure actuelle, l'Hydrea® (HU) est considéré comme le seul traitement oral de fond pour la drépanocytose. Chez certains patients, ce traitement peut avoir une efficacité remarquable en réduisant le nombre de crises vaso-occlusives osseuses, d'épisodes de syndrome thoracique aigu, de recours aux transfusions sanguines et hospitalisations ainsi que le taux de mortalité.

Bien que les effets secondaires possibles du traitement n'aient pas été avérés chez les drépanocytaires tels que la mutagénicité et la tératogénicité; leur communication aux patients peut compliquer son acceptation.

Si les précautions adéquates sont prises, la gestion du traitement est aisée dans la pratique, notamment en effectuant une surveillance régulière de la Numération Formule Sanguine (NFS). Toutefois, l'observance thérapeutique peut souvent être une raison d'inefficacité clinique.

L'action principale de l'HU est d'augmenter les taux d'hémoglobine totale, d'hémoglobine fœtale et du VGM. Le rétablissement du taux d'HbF pourrait impliquer le facteur nucléaire IX (NFI), qui intervient dans la conversion de l'HbF en Hb adulte, et qui lorsque son expression est bloquée dans les érythroblastes adultes, la production d'HbF augmente.

Une autre méthode pour rétablir la production d'HbF consiste est de cibler la protéine BCL11A qui régule transition en hémoglobine adulte, en utilisant un vecteur lentiviral transfecté par ARN dans le but d'éteindre durablement le gène codant pour cette protéine.

De plus, l'Hydrea® a un effet bénéfique sur la production de NO en diminuant l'adhésion des hématies à l'endothélium, grâce à une réduction de l'expression de CD36 et de l'intégrine $\alpha 4 \beta 1$.

Il est crucial de bien gérer la phase initiale du traitement, car cela a un impact significatif sur l'observance au long cours. Il est important d'informer le patient que l'efficacité du traitement ne peut être appréciée ni jugée qu'après une durée de traitement d'au moins 6 mois ; Il ne faut pas considérer la survenue d'un symptôme clinique de la maladie avant cette période de 6 mois comme un échec justifiant l'arrêt du traitement.

Il est également recommandé de proposer systématiquement aux hommes de réaliser un spermogramme, de recueillir et de conserver leur sperme avant le début du traitement.

De plus, une NFS pré-thérapeutique récente avec dosage de ferritinémie, un dosage du taux de l'hémoglobine F, un ionogramme sanguin, un bilan hépatique, et un dosage de LDH doivent être réalisés.

La dose efficace moyenne quotidienne de L'HU est de 20 à 30 mg/kg, avec une valeur de 35 mg/kg comme dose maximale. En cas de diminution de la valeur de la clairance de la créatinine à moins de 60 mL/min, il convient de réduire de moitié la dose initiale .

Le médicament doit être pris quotidiennement, une à deux fois par jour, pendant les repas pour éviter les nausées. Les contrôles de l'hémogramme sont effectués après la deuxième semaine, puis aux 2ème, 4ème et 6ème mois, ensuite tous les 3 mois afin d'envisager soit une diminution de la dose devant une cytopénie suggérant une myélotoxicité soit son augmentation si l'efficacité n'est pas suffisante après le 3e mois.

L'utilisation de ce traitement est destinée aux patients drépanocytaires avec homozygotes SS ou hétérozygotes composite S β 0-thalassémie.

Il est prescrit selon l'un de ces 2 critères:

- Le patient a subi trois hospitalisations pour une crise vaso-occlusive en une année,

- Le patient a présenté un épisode de syndrome thoracique aigu grave ou récurrent.

La sous-prescription de l'hydroxyurée est souvent due à **ses effets secondaires**, qui incluent

- Des effets secondaires hématologiques tels qu'une cytopénie, des cas rares d'aplasie prolongée et une diminution de l'érythropoïèse peuvent survenir.
- Des effets secondaires dermatologiques incluent des ulcères cutanés et certaines modifications des phanères .
- Chez les hommes, une diminution de la fertilité peut se produire.
- Les femmes sont exposées à un risque de tératogénicité.
- Un risque de mutagénicité , pouvant entraîner des hémopathies malignes.

L'utilisation de l'HU est **contre-indiquée** pendant la grossesse et l'allaitement.

7.2 L'allogreffe médullaire [29] [30] [52]

La greffe allogénique est considérée comme le seul traitement curatif de la drépanocytose et elle peut également résoudre le problème d'impasse transfusionnelle en remplaçant les GR et lymphocytes du patient par ceux du donneur. Ainsi une seule option thérapeutique fiable pour mettre fin aux programmes de transfusion sanguine, qui est la greffe.

Le but de cette option thérapeutique est de substituer la moelle d'un patient par celle d'un donneur frère ou sœur ayant une compatibilité HLA, qu'il soit porteur du trait de drépanocytose ou non .

Il est possible d'obtenir les cellules souches nécessaires à la transplantation à partir d'un prélèvement de moelle osseuse ou de sang de cordon ombilical de la fratrie ayant été cryoconservé à la naissance.

Actuellement, les directives consensuelles sont restreintes aux enfants et à un nombre spécifique de patients adultes présentant une forme grave (vasculopathie cérébrale, échec d'un traitement par HU bien conduit). Les taux de survie et de survie sans événement pour une série de 87 patients transplantés entre 1988 et 2004 étaient de 93,1 % et 86,1 %, respectivement. Il est recommandé de procéder à la cryoconservation de tissu ovarien. Mais dans cette maladie, il est difficile de sélectionner les patients à greffer car il n'y a pas de critères formels permettant de prédire la sévérité et la manifestation d'une forme sévère ne peut être établie qu'après l'apparition de complications.

Il y a plusieurs méthodes de greffe disponibles, notamment:

- La technique la plus courante utilisée dans le traitement de la drépanocytose en matière de greffe est **la greffe géno-identique myéloablative**:

En France, elle a permis de greffer avec succès plus de 300 patients drépanocytaires âgés de moins de 30 ans en utilisant la moelle osseuse ou le sang placentaire de leur fratrie. Pour cette technique, un conditionnement avec Busilvex-cyclophosphamide à raison de 200 mg/kg, ATG à la dose de 10-20 mg/kg et une prévention de la GVH par une association CSA-MTX court sont utilisés. Les résultats obtenus sont très satisfaisants, avec une survie sans drépanocytose ni GVH chronique sévère de plus de 95 %. Les patients greffés acquièrent ainsi une électrophorèse d'hémoglobine et un phénotype érythrocytaire identiques à ceux de leurs donneurs.

- La technique de **greffe géno-identique non myéloablative** est recommandée pour certains patients adultes souffrant d'une atteinte organique et qui souhaitent préserver leur fertilité. Ce type de greffe utilise un conditionnement atténué, sans chimiothérapie, en combinant l'alemtuzumab à une ICT de 3 Gy, une stimulation d'un greffon de cellules souches périphériques par le GCSF et une attitude prophylactique de GVH grâce au sirolimus inducteur de tolérance. Les résultats montrent une survie sans drépanocytose chez 87% des 43 adultes greffés dont l'âge varie entre 16 et 65 ans, sans apparition de GVH.

7.3 Thérapie génique [40]

Une option thérapeutique pouvant être proposée aux patients qui n'ont pas accès à un donneur de CSH allogéniques compatible.

Les avancées dans le domaine de la thérapie génique ont été marquées par l'émergence de nouveaux vecteurs lentiviraux (LV) porteurs d'un gène similaire à celui de la globine, offrant une transduction efficace des cellules souches hématopoïétiques, sans qu'il n'y ait eu de preuve de génotoxicité jusqu'à présent.

Actuellement, plusieurs études cliniques sont toujours en cours dans le monde entier portant sur différents types de vecteurs. Les premiers résultats sont prometteurs concernant la production continue de l'hémoglobine thérapeutique, l'amélioration des paramètres biologiques et de la qualité de vie des patients, tout en réduisant leurs besoins transfusionnels.

L'innocuité de cette thérapie à base de LV sera confirmée par les suivis à long terme.

7.4 Anticorps monoclonaux humanisés dirigés contre la P-sélectine [40]

Le crizanlizumab, un anticorps monoclonal humanisé ciblant la P-sélectine, a montré une réduction significative du nombre de crises vaso-occlusives chez les patients drépanocytaires homozygotes, et thalasso-drépanocytaires.

La P-sélectine est une protéine présente dans les granules de stockage des cellules endothéliales et des plaquettes. Lorsque ces cellules sont activées en réponse à une inflammation, la P-sélectine est libérée à leur surface et s'implique dans l'initiation du processus d'adhérence des PNN à l'endothélium vasculaire.

7.5 Glutamine Orale [53]

Le rôle du stress oxydatif dans la pathogénie complexe de la drépanocytose est important. Dans les globules rouges (GR), est la forme réduite du cofacteur oxydo-réducteur (NAD⁺) largement présent, contribue à la régulation de l'équilibre oxydo-réductif.

La drépanocytose affecte le potentiel d'oxydo-réduction des globules rouges, nécessitant de la glutamine pour la synthèse du NAD. Les hématies falciformes captent plus de glutamine que les globules rouges normaux pour augmenter le NAD intracellulaire. La glutamine peut réduire considérablement le nombre et la récurrence des crises douloureuses, mais le mécanisme n'est pas clairement compris. Elle peut agir en complément de l'hydroxyurée.

7.6 Voxelotor [40]

L'approche thérapeutique par le Voxelotor vise à améliorer le pronostic des patients atteints de drépanocytose en augmentant l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène. En inhibant la polymérisation de l'hémoglobine et en empêchant la déformation des globules rouges, ce médicament aide à maintenir un taux d'hémoglobine sain dans le sang, ce qui est crucial pour la santé des patients atteints de drépanocytose.

L'étude HOPE a été conçue pour évaluer l'efficacité du Voxelotor dans la réduction des crises douloureuses et des dommages organiques associés à la drépanocytose, qui sont des complications courantes de la maladie.

7.7 Administration d'arginine [40]

Lors de crises vaso-occlusives (CVO) observées dans la drépanocytose, la production de monoxyde d'azote (NO) est limitée en raison de la baisse brutale des concentrations d'arginine, un acide aminé essentiel pour la production de NO, qui est une substance vaso-dilatatrice.

En utilisant l'administration d'arginine toutes les 8 heures (100 mg/kg/dose), une étude randomisée menée au Nigeria a démontré son efficacité chez des enfants hospitalisés pour des CVO sévères.

Ce traitement simple a réduit significativement la douleur, les besoins en analgésiques, et a permis une sortie plus rapide de l'hôpital. Pour masquer le goût désagréable du supplément d'arginine, il est recommandé de le mélanger à des jus de fruits.

7.8 Traitements symptomatiques

7.8.1 Antalgiques [51]

□ Lors de la prise en charge d'un adulte atteint de drépanocytose, il est crucial de gérer efficacement les crises douloureuses par l'instauration rapide des traitements antalgiques après avoir évalué cette douleur en utilisant l'échelle visuelle analogique (EVA).

□ Il est également nécessaire de déterminer le nombre de zones douloureuses, prendre les constantes notamment la pression artérielle, les fréquences cardiaque et respiratoire, la SpO₂, la température, le poids, et évaluer éventuellement la prise ambulatoire des antalgiques.

□ Morphine

Pour ce traitement antalgique par voie intraveineuse, il est recommandé d'administrer lentement une dose de charge de 0,1 mg/kg en . Ensuite, une dose de 3 mg peut être réinjectée toutes les 5 minutes jusqu'à ce que la douleur soit cotée à une valeur <4 sur l'échelle visuelle analogique. La titration doit être arrêtée en cas de survenue d'une sédation ou d'une FR < 10/. Pour réduire les doses de morphiniques administrées, il est possible de combiner plusieurs antalgiques.

☐ **Hydratation**

☐ Il est important d'assurer une hydratation efficace par voie parentérale tout au long de la crise douloureuse. Pour cela, on peut administrer 1 litre de sérum physiologique suivi de glucose à 5% avec du chlorure de sodium (NaCl) et du chlorure de potassium (KCl) selon les résultats de l'ionogramme sanguin. Il ne faut pas dépasser 2 litres par jour par voie intraveineuse pour éviter tout risque de surcharge volémique. Enfin, il est recommandé de changer le cathéter tous les 3 jours pour prévenir les infections.

☐ **Paracétamol**

☐ La dose maximale journalière du paracétamol est de 4g en l'absence de toute cytolyse, avec un passage à une administration par voie orale dès que possible. Il peut être combiné avec de la codéine.

☐ **Acupan®**

Une dose de 20 grammes répartie en 4 prises par jour soit par voie IV continue ou discontinue..

☐ **Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

☐ Ces molécules n'ont pas été démontrées efficaces dans les crises qui nécessitent l'utilisation de la morphine. La cytolyse, l'hépatopathie chronique, l'insuffisance rénale, la douleur abdominale, la suspicion d'infection ou de grossesse contre indiquent leur utilisation. Le traitement ne doit pas dépasser 3 jours.

7.8.2 L'antibiothérapie [51]

☐ Si un patient drépanocytaire présente une fièvre de plus de 38,5 °C, même en l'absence de symptômes spécifiques, une antibiothérapie antipneumococcique doit être administrée en urgence. Il est recommandé que tout patient drépanocytaire ait une ordonnance pour une antibiothérapie à base d'amoxicilline orale à la dose de 1 grammes, toutes les 8 heures, qu'il faut commencer dès l'apparition d'une forte fièvre, tout en n'empêchant pas la consultation d'un médecin en urgence.

□ Si on est devant un sepsis grave ou un choc septique, une antibiothérapie doit être commencée immédiatement après deux prélèvements d'hémocultures effectués à un intervalle de 5 minutes. Le traitement doit comprendre de la Céfotaxime par voie intraveineuse à une dose de 2 g trois fois par jour et de la Gentamicine par voie intraveineuse à une dose de 5 mg/kg une fois par jour.

□ Pour la pneumopathie, il est recommandé de débiter une antibiothérapie en IV à base d'amoxicilline à raison de 3 g/j, éventuellement associée à la spiramycine à raison de 1,5 MUI $\times$ 3/j en cas de signe de gravité.

□ Si une amélioration des signes cliniques est observée, un relais oral (amoxicilline 3 g/j + spiramycine 3 MUI $\times$ 3/j) peut être envisagé.

□ Il est recommandé de suivre un traitement antibiotique pendant 7 jours, mais cela peut être ajusté en fonction des résultats des tests bactériologiques et de l'amélioration de l'état de santé du patient.

7.8.3 L'étiléfrine [31] [51]

□ En cas de priapisme aigu, la méthode de traitement recommandée consiste à injecter 10 mg d'étiléfrine (Effortil®) directement dans le corps caverneux, et à répéter cette injection après 20 minutes si l'érection persiste. Il s'agit d'une intervention thérapeutique urgente.

Une hospitalisation sera nécessaire si ce traitement est inefficace ou si l'accès dure plus de 3 heures. Ainsi il est recommandé de réaliser un drainage sans lavage, sous anesthésie locale, jusqu'à obtention de sang rouge, suivi d'une injection d'étiléfrine.

Un geste chirurgical sera alors proposé en cas d'échec des mesures précédentes : une Anastomose caverno-spongieuse, une Dérivation par un shunt saphéno-caverneux ou Shunt distal.

7.8.4 Chélateurs de fer [51]

■ Il est recommandé de prescrire un traitement chélateur de fer à tous les malades ayant reçu de nombreuses transfusions sanguines (20 culots ou plus / un programme de transfusion continue), ainsi qu'aux patients présentant une ferritinémie supérieure à 1000 µg/L et une surcharge en fer notable à l'IRM (plus de 125 µmol/g de foie).

Les seuls traitements de la surcharge martiale chez les patients drépanocytaires ayant actuellement l'autorisation de mise sur le marché (AMM) sont la déféroxamine (Desféral® et le déférasirox (Exjade®)).

Si une personne présente une intolérance ou une contre-indication à ces deux traitements (indiqués dans le Tableau VI*), la défériprone (commercialisée sous le nom Ferriprox®) peut être utilisée en dehors de son autorisation de mise sur le marché.

La tolérance est à surveiller en fonction du traitement utilisé, et dans le cas du déférasirox (commercialisé sous le nom Exjade®) et de la déféroxamine (commercialisée sous le nom Desféral®), il est recommandé de réaliser régulièrement un audiogramme et un bilan ophtalmologique.

Afin d'évaluer l'efficacité du traitement, différents critères seront pris en compte, notamment la ferritinémie mesurée tous les trois mois, l'IRM hépatique et la surveillance des éventuelles lésions organiques telles que celles affectant le cœur ou provoquant des insuffisances endocriniennes. Si la ferritinémie tombe en dessous de 500 µg/L, Le traitement sera arrêté.

Molécules	Déféroxamine (Desféral®)	Déférasirox (Exjade®)	Défériprone (Ferriprox®)
Autorisation de mise sur le marché	Traitement de première intention : drépanocytose, thalassémies, myélodysplasies	Traitement de deuxième intention quand le Desféral® est contre-indiqué ou inadapté : drépanocytose, thalassémies, myélodysplasies	Traitement de deuxième intention quand le Desféral® est contre-indiqué ou inadapté : thalassémies
Délivrance	Officine	Officine	Hospitalière
Posologie/jour	10–50 mg/kg	10–30 mg/kg	75–100 mg/kg
Voie et mode d'administration	Parentérale : injection sous-cutanée 8–12 h/j en continu (ou intraveineux)	Orale : 1 prise/j	Orale : 3 prises/j
Principaux effets secondaires chez l'adulte	Réaction locale au point d'injection Troubles ophtalmologiques (cataracte) et auditifs Allergies	Augmentation de la créatininémie Troubles digestifs : nausées, diarrhée Rash cutané Élévation des transaminases Troubles ophtalmologiques et auditifs (peu fréquents) Insuffisance rénale aiguë	Agranulocytose Troubles digestifs : nausées, vomissements Arthropathies Élévation des transaminases
Bilan préthérapeutique et de surveillance	Audiogramme et examen ophtalmologique β-HCG	Audiogramme et examen ophtalmologique, créatininémie, transaminases, β-HCG	Audiogramme et examen ophtalmologique, créatininémie, transaminases, β-HCG, hémogrammes très réguliers
Coût journalier (adulte de 60 kg)	25–40 € + coût des soins infirmiers et du matériel de perfusion	70–85 €	25–35 €
Contre-indications	Hypersensibilité au produit Insuffisance rénale sévère non dialysée Infection bactérienne évolutive Grossesse ou allaitement	Clairance de la créatinine < 60 mL/min Hypersensibilité au produit Insuffisance hépatique sévère Non recommandée pendant la grossesse ou l'allaitement	Neutropénie profonde ou antécédent d'agranulocytose Hypersensibilité au produit Grossesse ou allaitement

Tableau VI: Principales caractéristiques des trois chélateurs de fer. [51]

HCG : hormone chorionique gonadotrope

7.8.5 Mesures préventives

Règles hygiéno-diététiques conseillées [31]

Voici quelques recommandations à suivre pour prévenir les crises liées à la maladie :

- Il est crucial de maintenir une hydratation suffisante en buvant beaucoup d'eau, surtout lors d'activités physiques intenses, en période de chaleur excessive, en cas de fièvre, de diarrhée ou de vomissements.
- Il est recommandé de maintenir un mode de vie régulier, de dormir suffisamment et d'éviter les exercices physiques intenses.
- Évitez de vous exposer au froid, l'apnée de plongée, de voyager en avion non pressurisé (plus de 1 500-2 000 m) et de porter des vêtements serrés.
- Il est important de consulter régulièrement un dentiste pour un suivi dentaire (au moins une fois par an).
- Il est crucial d'éviter la consommation d'alcool et de tabac.
- Si un traitement par corticoïdes est nécessaire, il doit être utilisé avec précaution car il peut déclencher une crise grave. Si une telle indication est nécessaire, une transfusion sanguine doit être prévue à l'avance.

Prévention des infections [30]

Le calendrier vaccinal habituel doit être respecté ainsi la vaccination antipneumococcique doit être répétée tous les 3 à 5 ans (vaccin Pneumo 23®). La vaccination antigrippale doit être effectuée en automne de chaque année. Une prophylaxie antipaludique adaptée doit être prescrite en cas de voyage en pays d'endémie.

L'administration préventive quotidienne de pénicilline V (Oracilline® : 50 000 à 100 000 U/kg/j, en deux à trois prises) est instaurée chez l'enfant une fois le diagnostic posé.

Folates (vitamine B9) [51]

Une carence en folates est possible du fait de la surconsommation secondaire à l'hémolyse chronique et d'un déficit alimentaire.

D'où la nécessité d'Une supplémentation en acide folique (Spéciafoldine® 5 mg) chez le patient drépanocytaire : a raison de 5 mg par jour au long cours ; et 10 mg par jour au cours des crises vaso-occlusives et de la grossesse



CHP 2 : hémolyse post transfusionnelle



1. Transfusion sanguine

1.1 Définition [11]

La transfusion sanguine est une pratique médicale qui consiste à traiter un individu avec le sang d'un autre être humain, ce qui en fait un acte médical technique nécessitant des niveaux élevés de technologie.

La transfusion sanguine est réalisée en administrant un produit sanguin labile (PSL) qui contient l'un des constituants sanguins, tels que les hématies, le plasma, les plaquettes ou les granulocytes, prélevés chez un ou plusieurs donneurs sains et transfusés à un ou plusieurs patients malades, également appelés receveurs. Il est envisageable d'utiliser le sang provenant d'un seul donneur pour transfuser plusieurs receveurs.

La transfusion sanguine suit généralement un processus en plusieurs étapes, notamment:

- La collecte du sang
- Sa transformation
- Modalités de conservation
- Et enfin sa réinjection chez le patient malade.

Étant donné que la transfusion implique le transfert de sang d'un donneur sain à un patient malade, les produits sanguins ne peuvent pas être classés comme des médicaments ordinaires.

Par conséquent, il est crucial de tenir compte des risques inhérents à leur origine humaine, scientifiquement, médicalement, et éthiquement parlant.

L'éthique de la transfusion sanguine est basée sur trois principes fondamentaux:

- Le don de sang doit être effectué sur une base volontaire, anonyme et non rémunérée en priorité.
- En outre, il est interdit de faire du profit sur la collecte ou la distribution de sang et de ses dérivés.
- Enfin, il faut que le sang et ses dérivés soient accessibles gratuitement aux patients nécessiteux.



Figure 11: acte de la transfusion sanguine. [54]

1.2 Composants sanguins à usage thérapeutique [55]

Le don de sang total implique de prélever du sang veineux qui est ensuite utilisé pour produire des concentrés de globules rouges, de plasma et de plaquettes. Les produits sanguins labiles sont généralement extraits directement des dons de sang, mais leur conservation est limitée. Les produits plasmatiques se divisent en deux groupes : les plasmas frais congelés déleucocytés destinés à être injectés directement au patient et les plasmas pour fractionnement, qui sont utilisés comme matière première dans l'industrie pharmaceutique.

1.2.1 Composants cellulaires [57]

Classiquement, les composants cellulaires sont dits des produits sanguins labiles ou instables en raison de leur faible durée de conservation. La plupart des produits plasmatiques sont dits stables car leur durée de vie peut être longue.

Certains composants du plasma peuvent également entrer dans la catégorie des produits sanguins labiles (plasma frais). Ils proviennent du fractionnement industriel du plasma et son traitement physique (chaleur) et chimique (solvant-détergent) les rendent exempts de virus actuellement connu et documenté [57]

1.2.1.1 Composants érythrocytaires [56-59]

□ Don de sang total

Il s'agit d'une méthode de prélèvement la plus connue et qui consiste à prélever 450 à 500 ml de sang de la veine d'un donneur dans une poche de prélèvement contenant l'anticoagulant. Ainsi, la poche de prélèvement recueille tous les composants sanguins : globules rouges, plaquettes et plasma.

Le sang total est moins utilisé en raison de la différence des conditions de survie et des indications de chacun de ses composants

Les pertes chez le donneur sont estimées à :

-250 à 280 ml de plasma,

-15 à 20 g de protéines 200 mg de fer 1 à 2 g/l d'hémoglobine.

La compensation des pertes se produit en 3 semaines (avec un pic réticulocytaire au 9ème jour).la récupération volémique se fait à raison de 40 à 80 ml/heure.

Les indications de transfusion de sang total deviennent de plus en plus rares et se limitent à :

- l'exsanguino-transfusion du nouveau-né (EST) ;
- la compensation des hémorragies aiguës nécessitant le traitement concomitant de l'anémie, de l'hypovolémie et du manque des facteurs de la coagulation.

□ **Concentrés de globules rouges (CGR) :**

Les concentrés de globules rouges (CGR) appelés également concentrés érythrocytaires, se préparent à partir de sang « total », et sont obtenus après une étape de centrifugation.

Les CGR sont conservés jusqu'à **42 jours**, à une température fixée entre **+2° et +6°C**.

Les **Indications** étant :

- Anémies aiguës et chroniques
- Thalassémie, drépanocytose
- Etat de choc hémorragique.

Il existe différents types de CGR :

- CGR phénotypés** : respect de la compatibilité du phénotype Rhésus-Kell (RH-KEL) entre donneur et receveur
- CGR phénotypés étendus** : respect des phénotypes autres que RH-KELL lors de certaines situations d'immunisations érythrocytaires
- CGR compatibilisés** ; après la réalisation du test de de compatibilité entre le sérum du receveur et les hématies du CGR à transfuser.



Figure 12: Poche de CGR (CTS HMIMV)

1.2.1.2 Composants plaquettaires [55] [58-60]

Les concentrés plaquettaires (CP) sont préparés à partir d'un acte de don de sang total ou d'une aphérèse (processus dans lequel seules les plaquettes sont prélevées tandis que les autres composants sanguins sont restitués au donneur au cours de la même procédure).

Ils se présentent sous deux formes principales selon les techniques du prélèvement :

- **Le mélange de concentrés plaquettaires standards (MCPS)** venant du sang total de 5 à 6 différents donneurs avec le même groupe ABO.
- **Le concentré de plaquettes d'aphérèse (CPA)**, reçu par aphérèse de la part d'un seul donneur ; ainsi cette technique permet de recueillir suffisamment de plaquettes d'un seul donneur pour traiter un patient.

Tous les concentrés de plaquettes sont soumis à un processus de déleucocytation afin de réduire leur teneur en leucocytes résiduels à une quantité <106.

Ils doivent être conservés à une température comprise entre 20°C et 24°C, en agitation modérée et continue, et ont une durée de validité de 7 jours.

Visuellement, ils présentent un aspect liquide avec un effet moiré et ne doivent pas présenter de signes d'hémolyse.

Leurs indications peuvent être à la fois prophylactiques, dans des situations telles que les thrombopénies induites par des traitements cytostatiques ou les transfusions massives, ou thérapeutiques, pour traiter des complications qui peuvent survenir.

Les principales indications étant :

- Thrombopénies d'origine centrale
- Thrombopénies d'origine périphérique

- Thrombopathies constitutionnelles
- Thrombopathies acquises.

De manière générale, la posologie recommandée pour les concentrés de plaquettes est de $0,5 - 0,7 \times 10^{11}$ PLQ pour chaque tranche de 7 kg de poids chez les patients adultes, et de $0,5 \times 10^{11}$ PLQ pour les enfants pesant entre 5 et 7 kg.

Ainsi, toute ordonnance de plaquettes doit obligatoirement inclure des informations sur l'identité et le groupe sanguin du patient, ainsi que sur sa numération plaquettaire et son poids, afin de permettre une délivrance adaptée.

Il est important de considérer la durée entre la collecte et la distribution des concentrés globulaires pour évaluer leur qualité en termes d'âge au moment de la distribution.

Pour les procédures chirurgicales, il est généralement considéré que la thrombopénie isolée à 100 g/L ne présente pas de risque particulier. Cependant, pour les interventions en neurochirurgie et en ophtalmologie, les seuils recommandés sont de 80 à 100 g/L, alors que pour les autres procédures chirurgicales, un objectif de 50 g/L est conseillé.



1.2.2 Composants plasmatiques [58-59]

-Plasma frais congelé :

Le plasma sanguin se prépare à partir d'un don de sang ou d'un don par aphérèse – une technique similaire au prélèvement de plaquettes-.

On distingue ainsi: le plasma « thérapeutique », destiné à être transfusé aux patients, et le plasma dit « matière première », qui servira à la fabrication des médicaments (ou produits sanguins stables) dérivés du sang.

Il existe 4 types de plasmas thérapeutiques homologues :

- Le **Plasma Frais Congelé traité par Solvant-Détergent (PFC-SD)** : plasma provenant de 100 dons (pool) et traité avec un solvant détergent afin d'inactiver les virus (médicament).
- Le **Plasma Frais Congelé traité par Amotosalen (PFC-IA)** : plasma traité avec de l'Amotosalen afin d'inactiver les virus.
- Le **Plasma Frais Congelé Sécurisé par quarantaine (PFC-Se)** : unité de plasma extraite d'une unité de sang total congelée dans les 24 heures suivant le prélèvement. Ce plasma est mis en quarantaine pendant une durée de 60 jours minimum jusqu'à ce que de nouveaux tests soient réalisés chez le donneur lors du second don. Le PFC sera alors prêt pour des fins thérapeutiques.
- Le **Plasma Lyophilisé** destiné aux unités militaires déployées en opérations extérieures (PLYO)

Toutes les études comparant l'efficacité des différents traitements plasmatiques n'ont pas montré de différences entre les différents types de plasmas thérapeutiques.

Le plasma thérapeutique se conserve à une température inférieure ou égale à

-25°C pour une durée de validité d'**un an** à compter de la date du prélèvement pour le PFC-IA et **PFC-Se** , et d'un an après la date de préparation pour le **PFC-SD**.

- Indication :

Les transfusions de plasma frais congelé (PFC) à des fins thérapeutiques sont réservées strictement aux situations nécessaires et ne sont recommandées que lorsque l'hémorragie ou le geste chirurgical présente un risque de saignement important, associé à une anomalie grave de l'hémostase, définie par les éléments suivants :

- taux de fibrinogène < 1 g/l
- TP < 40 % environ,
- TCA $> 1,5-1,8$ fois la valeur témoin.

Les concentrés d'albumine, le fibrinogène et les concentrés de facteurs de coagulation, sont des exemples de produits obtenus par fractionnement du plasma et ont la particularité de ne pas transmettre de virus.

Ils sont dits alors stables en raison de leur longue durée de conservation.

CENTRE DE TRANSFUSION SANGUINE	
PLASMA FRAIS CONGELE	
Vol. 200 ± 20 ml	
Numéro	1331
Date de prélèvement :	6/2/23
Date de péremption :	6/2/24
Centre de Transfusion Sanguine des FAR	H.I.V. : nég HBS Ag : nég.
	O Rh. pos.

Figure 14: PFC (CTS HMIMV)

HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION MOHAMMED V			
		مركز تحاقن الدم للقوات المسلحة الملكية CENTRE DE TRANSFUSION SANGUINE DES FAR	
PLASMA FRAIS CONGELE			
Vol. 200 + 20 ml			
Numéro	1331		
Date de prélèvement :	6/2/23		
Date de péremption :	6/2/24		
Centre de Transfusion Sanguine des FAR H.M.I. - Mohammed V - Rabat Tél. : 05 37 71 43 86 Poste : M.C. 5107 - I.M. 5018 Garde : 5109		H.I.V. : nég HBS Ag : nég. TPHA : nég. HCV : nég. RAI : nég ALAT < SED	

Figure 15: PFC (CTS HMIMV)

1.3 Bases immunologiques

La pratique clinique implique une variété importante de groupes sanguins et tissulaires, dont certains sont particulièrement importants. Il est donc essentiel de s'assurer d'une compatibilité quasi-totale sur le plan immunologique entre le produit sanguin donné par le donneur et le receveur afin de bien tolérées. les protéines transfusées.

Polymorphisme [55]

Au fil du temps, les sciences de la vie ont évolué dans leur façon de définir et de décrire le polymorphisme, passant d'une approche basée sur des dimensions morphologiques à une approche plus sélective prenant en compte des facteurs individuels. L'arrivée de la biologie a permis de quantifier les variantes et d'élargir la notion de polymorphisme. Bien que l'espèce soit considérée comme l'unité de base, chaque individu est unique en raison de ses caractéristiques propres. Avec environ 1 500 000 espèces animales détectées, la nature montre une grande richesse et complexité de polymorphisme.

Groupes sanguins [55] [61]

Il est une combinaison unique de composants qui permet d'identifier et de classer une personne au sein d'une population, en fonction de caractéristiques générales. Il est composé de différents antigènes allo typiques, génétiquement déterminés et indépendants les uns des autres, qui se situent à la surface des globules rouges, des polynucléaires, des lymphocytes, des monocytes et des plaquettes.

À ce jour, la science a identifié 29 groupes sanguins différents présents sur les globules rouges, comprenant notamment les groupes ABO, MNS, P, Rhésus, Lutheran, Duffy, Kell, Diego, Yt, Xg, Scianna, Dombrock, Colton, Landsteiner-Wiener, Chido/Rodgers, H, Kx, Gerbich, Cromer, Knops, Indian, OK, RAPH, JMH, I, GLOB, GIL et RHAG. Cependant, parmi ces groupes, les plus importants sont les groupes ABO, MN, P et Rh.

Dans ces différents groupes sanguins, des anticorps sont présents. Lorsqu'il y a une "incompatibilité" entre le donneur et le receveur, ces anticorps vont se lier aux antigènes situés à la surface des globules rouges, entraînant une hémolyse à l'intérieur ou à l'extérieur des vaisseaux sanguins.

Les anticorps impliqués peuvent être de différents types :

- Des anticorps naturels réguliers, faisant partie du système ABO, qui sont toujours présents même en l'absence de l'antigène correspondant.
- Des anticorps naturels irréguliers, tels que les anticorps anti-Lewis, qui sont présents sans qu'il y ait eu une allo-immunisation préalable évidente. Bien que peu fréquents, ils justifient la réalisation d'une recherche d'anticorps irréguliers (RAI), même en l'absence d'antécédents de transfusion ou d'antécédent obstétrical .
- Des anticorps immuns, qui sont le résultat d'une allo-immunisation suite à une exposition à plusieurs antigènes par transfusion sanguine ou transfert transplacentaire chez une femme enceinte. Ces anticorps comprennent notamment les anticorps anti-Rh (D), anti-c, anti-K, anti-Fya, anti-Jka, etc.
- **Système ABO [55] [61]**

Ce système, qui est le premier système de groupes sanguins, a été découvert en 1900 par Karl Landsteiner. Ce système comporte quatre présentations antigéniques: A, B, AB ou O (absence d'antigène). Les antigènes sont des glycosyltransférases qui ajoutent une unité glucidique à des radicaux sucrés à la surface des cellules. Le groupe sanguin ABO reflète l'expression des gènes, également appelée phénotype. Le phénotype ABO d'un individu est déterminé par la combinaison de deux allèles de gènes. Les individus de phénotype O sont déficients en enzymes capables de fixer les sucres qui confèrent le phénotype A, B ou AB. Les allèles A et B sont codominants, car ils peuvent s'exprimer simultanément si les deux sont présents (voir tableau VII).

Phénotype	Génotype	Antigène(s)	Anticorps plasmatique(s)
A	AA ou AO	A	Anti-B
B	BB ou BO	B	Anti-A
O	OO	O	Anti-A et anti-B
AB	AB	A et B	Néant

Tableau VII: Les phénotypes, génotypes et anticorps du système ABO [61]

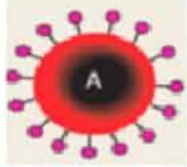
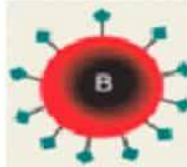
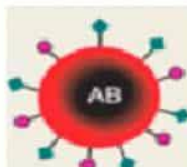
Le respect de compatibilité du système ABO est crucial pour la transfusion sanguine car il établit une barrière naturelle importante.

En effet, chaque individu possède constamment dans son sérum des anticorps dirigés contre l'antigène qu'il n'a pas sur ses globules rouges (voir Figure 16).

Chaque individu possède constamment dans son sérum des anticorps dirigés contre l'antigène qu'il ne possède pas sur ses globules rouges. En particulier :

- Les sujets de groupe A ont des anticorps anti-B.
- Les sujets de groupe B ont des anticorps anti-A.
- Les sujets AB n'ont aucun de ces anticorps.
- Les sujets de groupe O présentent les deux types d'anticorps. (A,B).

Les anticorps présents dans l'organisme peuvent être classés en deux catégories : naturels et réguliers. Les anticorps naturels sont détectés dès les premiers mois de vie, sans qu'il y ait d'immunisation connue. Ils sont générés par la flore digestive acquise progressivement après la naissance et contiennent des motifs antigéniques similaires aux antigènes A et B. Ces anticorps sont des IgM et ne traversent pas le placenta. Les anticorps réguliers sont constamment présents chez tous les individus qui ne possèdent pas l'antigène correspondant. Les antigènes ABO sont responsables de la définition d'un groupe tissulaire, exprimé non seulement à la surface des globules rouges, mais également au niveau de l'endothélium vasculaire, des hépatocytes, des cellules rénales, etc.

Groupe sanguin	Antigène à la surface du GR	Anticorps naturels présents dans le plasma	Pourcentage de la population
A	 Ag A	 Ac anti B	45 %
B	 Ag B	 Ac anti A	9 %
O	 Pas d'AG	 Ac anti A et anti B	43 %
AB	 Ag A et Ag B	 Aucun Ac	3 %

Le groupe A a des Ag A sur les GR et l'Ac antiB présent naturellement dans le plasma.

Le groupe AB a des Ag A et l'Ag B sur les GR mais n'a aucun Ac dans le plasma.

Le groupe O n'a pas d'Ag A et B sur les GR mais a des anticorps anti A et anti B dans le plasma.

Figure 16: Groupage ABO-transfusion. [54]

Lors d'une transfusion sanguine, un individu de groupe sanguin A peut recevoir du sang A ou O, mais ne peut pas accepter du sang B ou AB. Cela est dû à la présence d'anticorps anti-B dans son organisme qui se lierait aux globules rouges transfusés portant l'antigène B, entraînant leur destruction.

Il convient de souligner la rare existence de sujets de groupe sanguin Bombay ou Oh, qui ne sont ni A, ni B, ni AB, ni O. Ces individus présentent une absence d'antigène H qui est normalement présent à la surface de leurs globules rouges, et produisent un anticorps naturel régulier anti-H très puissant. Ce dernier est particulièrement problématique dans le cadre d'une transfusion sanguine.

Il est essentiel de respecter la compatibilité du groupe sanguin ABO lors d'une transfusion sanguine, en prenant en compte les anticorps présents chez le receveur.

Généralement, La transfusion de globules rouges doit impérativement tenir compte de la compatibilité ABO, il doit s'agir soit d'une **transfusion identique iso-groupe** : A pour A, O pour O..., ce qu'on appelle : phéno-identité. Soit **d'une transfusion compatible** (Figure 17) :

- Un patient de groupe O ne peut recevoir que des GR O ;
- Un patient de groupe A ne peut recevoir que des GR O ou A ;
- Un patient de groupe B ne peut recevoir que des GR O ou B ;
- Un patient de groupe AB peut recevoir des GR O, A, B ou AB.

Si une transfusion sanguine est effectuée de manière erronée, sans respecter la compatibilité ABO, les anticorps anti-A et anti-B présents chez le receveur vont provoquer la destruction des globules rouges du sang transfusé, entraînant une hémolyse.

En général, les anticorps présents dans le sang du receveur vont se lier aux globules rouges du sang transfusé qui contiennent l'antigène compatible. Cela va entraîner une destruction soudaine des globules rouges dans la circulation sanguine, libérant leur contenu. Ce type d'incident peut causer des dommages aux reins en raison du blocage des membranes rénales par les globules rouges détruits et de l'activation des processus de coagulation.

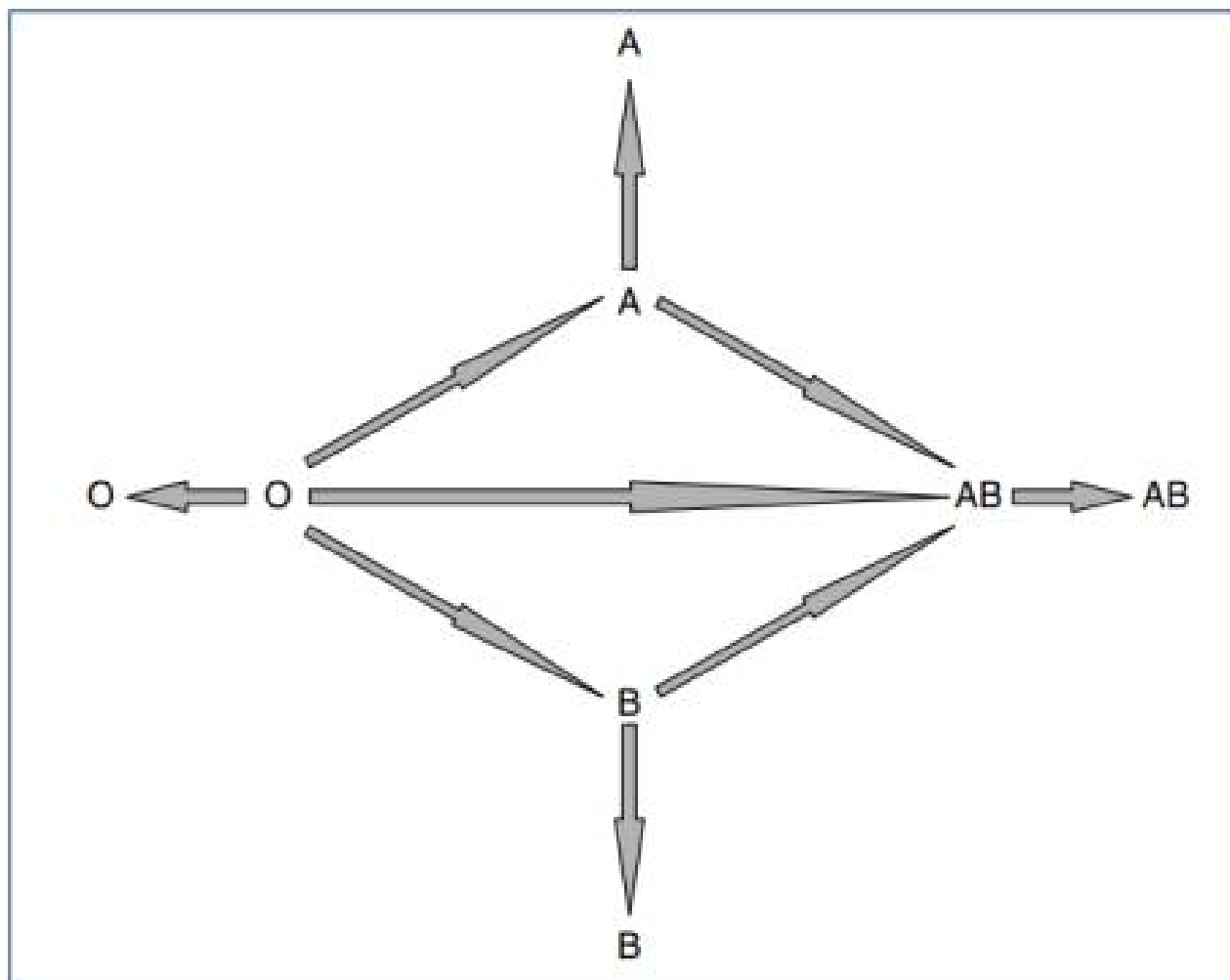


Figure 17: Règles de la compatibilité ABO. [55]

• **Système rhésus Rh**

Le système Rh est un exemple marquant de polymorphisme. Il revêt une importance fondamentale en raison de l'immunogénicité élevée de ses antigènes, en particulier de l'antigène D.

Ce système est très complexe et comprend actuellement 50 antigènes différents. Toutefois, seuls cinq antigènes ont une importance pratique courante en clinique :

- L'antigène D : le plus immunogène ;
- Les antigènes C et c qui se comportent comme fruit de l'expression de deux gènes allèles.
- Les antigènes E et e qui se comportent comme fruit de l'expression de deux gènes allèles.

Cependant, en pratique courante, il est suffisant de connaître les cinq principaux antigènes du système Rh, qui sont D, C, E, c et e (respectivement appelés RH1, RH2, RH3, RH4, RH5 selon la nomenclature internationale), comme présenté dans le Tableau VIII.

L'antigène D, qui est codé par un premier locus appelé RHD, détermine le phénotype sanguin "Rh positif". L'absence de cet antigène D, due à une délétion de ce locus, définit le phénotype "Rh négatif".

Pour plus de commodité, l'absence de l'allèle D a été désignée par la lettre d.

En l'absence de la protéine RHD, un individu est considéré "Rh négatif" et est homozygote pour la délétion du locus RHD. Cette condition est communément notée "dd", ce qui implique une absence totale de la protéine RHD.

Nomenclature de Fischer	Nomenclature internationale
D	RH1
C	RH2
E	RH3
c	RH4
e	RH5

Tableau VIII: Dénomination des antigènes du système Rh. [61]

Les antigènes C/c et E/e sont portés par une même protéine, RHCE, qui est codée par un deuxième locus appelé RHCE. Les variations de C/c et E/e correspondent à des mutations ponctuelles du gène RHCE.

Le système de groupage Rh est communément utilisé pour déterminer la présence de l'antigène D, ce qui permet de définir deux phénotypes possibles : Rh+ (D+) et Rh- (D-), correspondant respectivement à la présence ou à l'absence de cet antigène. La carte de groupe sanguin indiquera, selon la nomenclature internationale, « RH : 1 » ou « RH : -1 » en fonction de la présence ou de l'absence de l'antigène D.

De manière équivalente, le phénotype Rh négatif conventionnel, qui implique l'absence de l'antigène D et la présence des antigènes C, E, c et e, est identifié en nomenclature internationale par l'absence des numéros de ces antigènes, soit « RH : -1, -2, -3, -4, -5 ».

La règle transfusionnelle minimale impose le respect de la compatibilité transfusionnelle du système Rh D : un patient Rh négatif doit impérativement recevoir du sang Rh négatif (hormis des situations exceptionnelles d'extrême urgence transfusionnelle) ; ainsi :

- La compatibilité pour l'antigène D est cruciale lors de chaque transfusion de globules rouges car sa présence est très immunogène. Les patients ayant un groupe sanguin Rh négatif doivent recevoir des transfusions de globules rouges Rh négatif. Cependant, en cas d'urgence vitale chez un patient dont le groupe sanguin est inconnu, il est recommandé de transfuser des globules rouges O Rh négatif. Toutefois, cette pratique ne doit pas être généralisée, car il existe un risque constant de pénurie de sang Rh négatif. De plus, les globules rouges Rh négatif ont souvent les antigènes C, E, c et e, ce qui peut entraîner la libération d'anticorps anti-c ou anti-e dans le sang des patients dépourvus de ces antigènes, voire conduire à un accident hémolytique si ces anticorps sont déjà présents.
- Il est recommandé de réaliser la transfusion de CGR ayant été qualifiés phénotypés Rh-K" pour éviter tout risque d'immunisation contre les antigènes C, E, c et e.

- En cas d'administration accidentelle de CGR ou de produits sanguins contenant des plaquettes incompatibles, provenant d'un donneur Rh positif à un receveur Rh négatif, une dose précise d'Ig anti-D doit être administrée rapidement pour prévenir une immunisation primaire.
- Le système RH est considéré comme un exemple de polymorphisme et offre une illustration de l'évolution anthropologique des espèces, notamment de la relation évolutive entre l'homme et les primates non hominiens tels que le chimpanzé, le gorille et l'orang-outang.

● **Autres systèmes des groupes sanguins**

On retrouve à la surface des hématies de nombreux antigènes n'appartenant pas aux groupes ABO et Rh. Ces antigènes sont en règle moins immunogènes, mais peuvent parfois susciter en cas d'incompatibilité transfusionnelle une allo-immunisation avec risque d'hémolyse.

□ **Système Kell**

Le système Kell est constitué de deux principaux antigènes, K et k, appelés respectivement KEL1 et KEL2 dans la nomenclature internationale. Environ 91 % de la population est de type K négatif, c'est-à-dire porteur de l'allèle k à l'état homozygote, ce qui les rend susceptibles de s'immuniser contre l'antigène K. Ainsi, il existe trois phénotypes possibles : KK, Kk et kk.

Le risque d'allo-immunisation par les antigènes K est bien documenté, en particulier en raison de leur forte immunogénicité. La présence d'anticorps anti-K peut entraîner des complications transfusionnelles graves telles que les réactions hémolytiques aiguës. Cependant, ces complications peuvent être évitées en utilisant des concentrés de globules rouges phénotypés Rh-K lors des transfusions sanguines. Ainsi, la prévention de l'allo-immunisation repose sur l'administration de CGR K négatifs aux patients K négatifs, ce qui permet de réduire considérablement les risques de réactions transfusionnelles indésirables.

□ **Système Duffy**

Le système de groupe sanguin Duffy présente deux antigènes communs, Fya et Fyb, et un anticorps immuns irrégulier fréquent, l'anti-Fya, qui peut entraîner des accidents hémolytiques de transfusion et des MHNN.

Ce système est biallélique, avec deux allèles, Fy(a+b-) et Fy(a-b+), et peut entraîner une allo-immunisation chez les patients soumis à des transfusions répétées. Chez les patients déjà allo-immunisés, il est impératif d'administrer des CGR phéno compatibles. Bien que rare, certains individus caucasiens ne présentent ni l'antigène Fya ni l'antigène Fyb, ce qui correspond à l'absence de l'antigène public Fy3.

□ **Système Kidd**

Le système de groupe sanguin Kidd est caractérisé par deux antigènes courants, Jka et Jkb, avec Jka étant le plus immunogène. Les anticorps anti-Jka présentent un risque particulièrement élevé car ils peuvent causer des réactions hémolytiques retardées sévères, même s'ils sont souvent en dessous du seuil de détection des techniques de recherche d'anticorps irréguliers. Bien que très rares, il y a des individus qui ne présentent ni Jka ni Jkb, mais ont plutôt l'antigène public Jk3. Ces personnes peuvent développer des anticorps anti-Jk3, créant une situation délicate pour les professionnels de la santé. Il est donc essentiel de prévenir l'allo-immunisation en utilisant des CGR phéno-compatibles chez les patients déjà immunisés.

□ **Système MNSs**

Le système MNS est un ensemble complexe de groupes sanguins qui comprend 46 antigènes différents, mais seuls quatre antigènes sont couramment étudiés : M, N, S et s, qui sont identifiés en tant que MNS1, MNS2, MNS3 et MNS4 selon la classification internationale.

Dans les transfusions sanguines, les antigènes S et s jouent un rôle crucial, car l'anticorps anti-S est plus fréquent que l'anticorps anti-s. Les personnes qui ne possèdent pas l'antigène U, qui est un antigène public du système MNS, peuvent développer des anticorps anti-U. Les patients atteints de drépanocytose avec un phénotype similaire nécessitent souvent une transfusion sanguine de groupe U, qui est une rareté.

1.4 Modalités de transfusion chez le drépanocytaire

Trois différentes modalités de transfusion sanguine sont possibles dans la drépanocytose :

- ☐ La transfusion sanguine simple ;
- ☐ L'échange transfusionnel (cytaphérèse) ; (tableau IX)
- ☐ La transfusion sanguine au long cours.

	Transfusion simple	Exsanguino-transfusion
Description	• Perfuser le sang du donneur sans prélever le sang du patient	• Prélever le sang du patient pendant ou peu avant l'injection de sang du donneur • Peut être un échange partiel ou total • Peut être effectué manuellement ou par aphérèse
Indication/recommandation	• Anémie aiguë • Complications aiguës (c.-à-d. SCA) avec Hb	• SCA sévère ne répondant pas à une simple transfusion • Complications aiguës avec Hb ≥ 9 g/dL • Conditions nécessitant un pourcentage réduit d'HbS (c.-à-d. AVC/ Prévention des AVC)
Risques et/ou limites potentiels	• Hyperviscosité • Surcharge en fer	• Surcharge en fer (moins fréquente que la simple transfusion) • Peut nécessiter un cathéter veineux central • Nécessite un équipement spécialisé et du personnel qualifié • Coûteux (par rapport à une simple transfusion)

Tableau IX: Comparaison entre la transfusion simple et la cytapphérèse. [62] [63]

1.4.1 Transfusion sanguine simple [40]

Le taux habituel d'Hb chez les drépanocytaires homozygotes SS varie de 6 à 9 g/dL, étant plus élevé que celui observé dans les autres syndromes drépanocytaires.

L'objectif de la transfusion sanguine simple est de ramener à la normale le taux abaissé d'Hb. En effet, il n'est pas souhaitable de dépasser le chiffre habituel car même un faible pourcentage d'hématies drépanocytaires résiduelles, peut provoquer des accidents vaso-occlusifs sévères en raison de l'hyperviscosité sanguine qu'elles induisent en cas d'élévation d'hématocrite.

La transfusion sanguine est couramment réalisée dans le cadre d'une poussée aiguë d'anémie insupportable ou devant un taux d'hémoglobine en dessous de 5 g/dL. L'objectif est d'augmenter le taux d'hémoglobine jusqu'à sa valeur initiale ou de réduire le taux d'hémoglobine S à 60 %.

Les méthodes d'administration les plus couramment utilisées sont les voies veineuses périphériques, bien que des options alternatives telles que les port-à-cath, les cathéters ou les fistules artérioveineuses puissent être utilisées en fonction de la situation clinique et de la disponibilité des voies d'abord. La dose typique pour augmenter le taux d'Hb de 1 g/dL est de 3 mL par kg de CGR, tandis que l'administration de 6 mL par kg de sang total a un effet équivalent.

1.4.2 Échange transfusionnel (cytaphérèse) [64]

L'échange transfusionnel a pour but de remplacer les hématies drépanocytaires par des hématies contenant de l'HbA. En règle générale, cet échange doit se faire à hématocrite constant.

Il suppose de pouvoir mesurer le pourcentage d'HbS drépanocytaire dans des délais raisonnables après les manœuvres transfusionnelles. Les techniques manuelles supposent deux voies d'abord veineuses, l'une pour la soustraction (saignée) l'autre pour les apports (transfusion).

L'échange transfusionnel peut être:

- **Manuel :**

Les indications principales de la transfusion sanguine dans la drépanocytose visent à réduire la proportion de GR falciformes. Pour éviter les complications liées à l'hyperviscosité sanguine (CVO, thromboses, troubles neurosensoriels), le taux d'hématocrite après transfusion devra être maintenu en une valeur <33 %.

La technique d'échange sanguin est une méthode facile à mettre en œuvre qui peut être réalisée rapidement dans toutes les unités de soins d'urgence. Elle implique la réalisation de deux étapes distinctes:

- **Saignée**

Le volume de sang à prélever lors d'une saignée dépend du taux d'Hémoglobine (Hb). Si le volume nécessaire dépasse 7 mL/kg de poids corporel, la saignée est réalisée en deux étapes comme indiqué dans le Tableau X. La première étape consiste à prélever du sang pour la recherche d'agglutinines irrégulières, tandis que la deuxième étape est réalisée juste avant la transfusion, lorsque les culots de globules rouges sont prêts à être administrés.

Sauf en cas de vasculopathie cérébrale, il n'est pas nécessaire de compenser les volumes retirés par voie intraveineuse ; l'hydratation orale est suffisante. Il est important d'évaluer l'état hémodynamique avant la première saignée. Un contrôle de l'hémogramme et du pourcentage d'HbA après la transfusion peut aider à évaluer l'efficacité de la procédure d'échange. La surveillance du taux d'HbS est également importante pour suivre l'évolution de la maladie.

- **Transfusion**

Si un patient souffre d'une complication aiguë et a un taux d'Hb <g/dL, il est conseillé de prévoir deux concentrés érythrocytaires. Parfois, des échanges supplémentaires peuvent être nécessaires. L'objectif final pour l'Hb S dépendra de l'indication clinique. L'administration d'un concentré érythrocytaire peut réduire l'Hb S de 6 à 12 %.

- **Automatisé (érythraphérèse)**

L'échange transfusionnel automatisé se faisant sur séparateur de cellules est plus rapide, plus efficace, mieux toléré sur le plan volémique et n'entraîne pas de surcharge martiale. Ainsi la méthode permet d'obtenir une réduction importante et rapide des GR drépanocytaires en une seule séance.

Cette technique est recommandée pour les patients nécessitant des programmes d'échanges sanguins à long terme. Elle consiste à échanger des volumes de sang équivalents à une quantité de globules rouges, soit entre quatre et huit unités de CGR.

Toutefois, cette technique nécessite deux voies d'accès veineux, dont une de gros calibre, ce qui peut nécessiter la pose de cathéter central en situation d'urgence. Pour les programmes d'échange érythrocytaire à long terme, la création d'une fistule artérioveineuse peut parfois être nécessaire.

Pour réaliser une érythraphérèse, il est nécessaire d'administrer un anticoagulant à base de citrate, ce qui peut représenter un risque hémorragique. Le volume des culots à transfuser dépend des taux d'HbS et de l'objectif à atteindre en termes de taux d'Hb. Par exemple, pour atteindre un taux d'HbS <30%, il est nécessaire de transfuser une masse érythrocytaire toutes les 6 semaines. Cette masse érythrocytaire correspond à 80 mL/kg multiplié par l'hématocrite pour les hommes et à 70 mL/kg multiplié par l'hématocrite pour les femmes.

Concentration initiale d'hémoglobine	Volume de la première saignée	Volume de la deuxième saignée
< 6,5 g/dL	0	0
7 à 7,5 g/dL	0	250 mL
8 g/dL	0	300 mL
8,5 g/dL	0	350 mL
9 g/dL	200 mL	250 mL
9,5 g/dL	250 mL	250 mL
10 g/dL	350 mL	350 mL
10,5 g/dL	350 mL	400 mL
11 g/dL	350 mL	450 mL
11,5 g/dL	450 mL	450 mL ± 1 saignée le lendemain
12 g/dL	450 mL	450 mL ± 1 saignée le lendemain

Tableau X: Pratiques de transfusion chez les patients drépanocytaires en fonction de la concentration initiale d'Hb. [51]

1.4.3 Programme de transfusion sanguine au long cours [64]

Ces programmes visent à maintenir en permanence le taux d'HbS au-dessous de 20, 30 ou 40 % selon l'indication clinique. Plusieurs modalités sont proposées.

La première consiste à réaliser des transfusions simples régulièrement toutes les 3-4 semaines, éventuellement précédées d'une saignée de 10 à 15 ml/kg de poids afin de ralentir la progression de la surcharge en fer.

La seconde modalité consiste à réaliser des érythraphèses sur machine permettant ainsi d'espacer les séances de transfusion toutes les 6 à 8 semaines et de réduire l'évolution de l'hémochromatose post transfusionnelle grâce à un échange de GR de volume à volume que permet cette méthode.

1.5 Indications / contre-indications [31] [65,66]

Les situations dans lesquelles la transfusion de globules rouges est recommandée chez les patients atteints de drépanocytose peuvent être classées en transfusions épisodiques, chroniques, et en indications encore sujettes à débat (voir tableau XI).

Le tableau 12 résume les indications principales pour les échanges transfusionnels uniques et itératifs de courte ou moyenne durée (<1 an) ainsi que de longue durée (>1 an). Il convient toutefois de rappeler que les transfusions peuvent être contre-indiquées en cas d'antécédents d'hémolyse post-transfusionnelle ou d'inefficacité transfusionnelle, ainsi que dans les cas de poly-allo-immunisation.

Transfusions épisodiques	Transfusion chronique	Indications encore objet de controverse
• La baisse du taux d'hémoglobine mal tolérée cliniquement • La séquestration splénique et/ou hépatique aiguë • L'érythroblastopénie aiguë • Les méningites bactériennes et septicémies • Le syndrome thoracique aigu • Les accidents neurologiques aigus • La défaillance multiviscérale • La préparation à une intervention chirurgicale de longue durée	• Récidive d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) • Crises récurrentes de séquestration splénique et/ou hépatique • Résultats anormaux du doppler transcrânien • Récidive de syndrome thoracique aigu (STA) • Vaso-occlusions fréquentes ayant un impact sur la qualité de vie • Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) • Insuffisance cardiaque chronique • Insuffisance rénale chronique. •	• Retard de croissance statural • Rétinopathie drépanocytaire sévère • Grossesse à risque élevé chez les femmes atteintes de drépanocytose • Résultats anormaux des tests neurocognitifs sans anomalies détectées à l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) du cerveau.

Tableau XI: Critères d'indications de transfusion d'érythrocytes chez le drépanocytaire. [65]

Utilisation ponctuelle de l'échange transfusionnel	Indications des échanges transfusionnels itératifs de courte ou de moyenne durée (< 1 an)	Indications des échanges transfusionnels itératifs de longue durée (> 1 an)
-Utilisation pour STA. -Traitement des crises douloureuses hyperalgiques résistantes aux morphiniques. -Prise en charge des épisodes de priapisme résistant à l'étiléfrine. -Utilisation dans le cadre de la préparation préopératoire pour des interventions chirurgicales viscérales et orthopédiques. -Traitement des vertiges ou <u>surdités aigus</u>.	-Crises douloureuses itératives (en cas d'échec ou de contre-indications à l'hydroxyurée) -STA sévères -Grossesse -Ulcères drépanocytaires	-Vasculopathie cérébrale -STA -HTAP -Autres atteintes viscérales (cœur, etc.)

Tableau XII: Indications des échanges transfusionnels. [31]

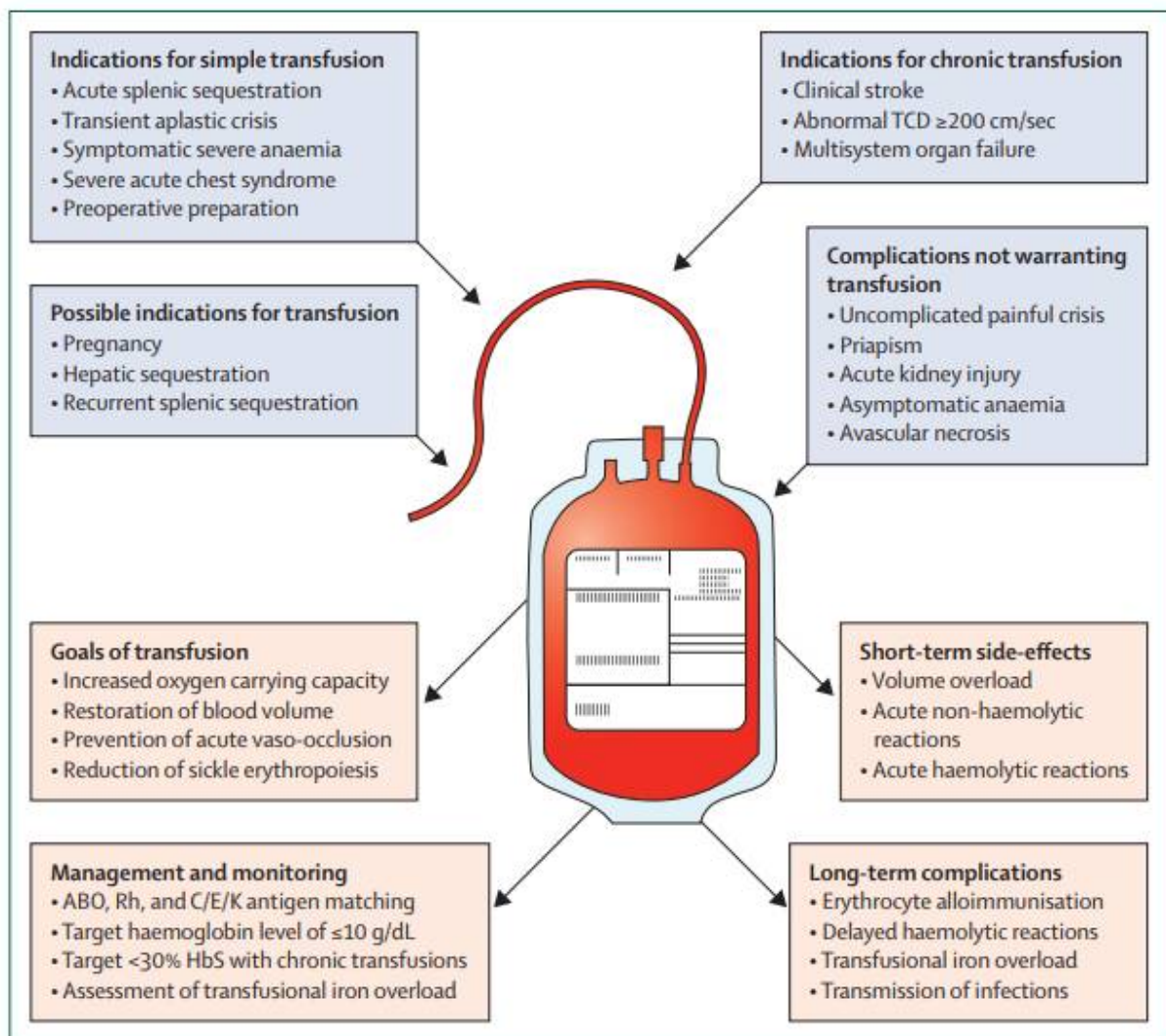


Figure 18: Les indications et les objectifs cliniques influençant la décision transfusionnelle du patient drépanocytaire. [66]

TCD=Doppler Transcrânien.

La **figure 18** montre les indications cliniques pour les transfusions simples, y compris l'anémie grave, les lésions organiques aiguës et la prophylaxie préopératoire.

L'anémie chronique de la drépanocytose peut s'exacerber et provoquer des symptômes d'hypoxie et d'hypoperfusion.

Les exemples incluent la séquestration splénique aiguë, l'aplasie érythrocytaire transitoire due à une infection par le parvovirus B19 et l'hyperhémolyse.

Afin de prévenir l'hyperviscosité, il est essentiel de ne pas dépasser la concentration d'hémoglobine initiale lors de la transfusion.

L'AVC et le STA représentent les complications aiguës indiquant le plus la transfusion ; pour de tels événements cliniques graves, l'objectif est une concentration d'HbS inférieure à 30% qui est atteint plus facilement en utilisant des procédures de transfusion d'échange, telles que la transfusion manuelle ou automatisée (érythrocytaphérèse), qui éliminent les érythrocytes malades tout en maintenant l'hématocrite de base.

La préparation préopératoire bénéficie également de la transfusion aiguë mais elle est toujours sujet à controverse.

Les indications de transfusion chronique concernent le plus souvent la prévention des AVC étant donné que les enfants et les adultes ayant subi un accident vasculaire cérébral manifeste présentent un risque élevé de récurrence.

Les transfusions aident à prévenir l'AVC secondaire et l'interruption de la prophylaxie est associée à une récurrence de l'AVC et à une augmentation de la mortalité.

1.6 Transfusion de la drépanocytaire pendant la grossesse [67-73]

Les femmes enceintes atteintes de drépanocytose ont un taux accru de morbidité et de mortalité maternelles et fœtales. Dans une étude prospective au Royaume-Uni, 26 des 109 femmes (24%) ont été transfusées pendant la grossesse.

La transfusion était plus fréquente chez les femmes atteintes d'HbSS (45 %) que chez les femmes atteintes d'HbSC (5 %). Le recours à la transfusion simple est plus grand que celui à l'exsanguinotransfusion ou cytophérèse une seule fois pendant leur grossesse ou de manière répétée.

Les patientes enceintes devraient recevoir une transfusion dans les situations aiguës comme elles le feraient en dehors de la grossesse (en cas d'anémie aiguë ou de complication aiguë de la drépanocytose [AVC ou STA]).

Il n'y a actuellement pas suffisamment de preuves pour suggérer un taux d'Hb définitif auquel une femme enceinte devrait être transfusée, mais une transfusion a été suggérée si l'Hb est de <7 g / dL ou >2 g / dL en dessous de la valeur initiale ; ou pour formuler une recommandation sur le rôle de la transfusion prophylactique (c.-à-d. la transfusion continue tout au long de la grossesse) pour réduire les complications maternelles et fœtales associées.

Plusieurs études ont comparé les effets de la transfusion prophylactique à celle de la transfusion sur demande. La méta-analyse ayant examiné ces études a conclu que la transfusion prophylactique était associée à une réduction de la mortalité maternelle, des épisodes de douleur vaso-occlusive, des complications pulmonaires, de l'embolie pulmonaire, de la pyélonéphrite, de la mortalité périnatale, de la mortalité néonatale et de la naissance prématurée.

Les 2 groupes ne diffèrent pas en termes de risques d'infection pulmonaire, de STA, d'infection des voies urinaires, d'endométrite, de prééclampsie, de mort fœtale intra-utérine, de nourrissons petits pour l'âge gestationnel (SGA) ou de nourrissons de faible poids à la naissance.

Des études observationnelles rétrospectives ont suggéré que la transfusion pourrait être bénéfique, mais elles étaient limitées par la taille de l'étude, et les méthodes de transfusion incohérentes. Les participants ont reçu des exsanguinotransfusions simples ou partielles pour obtenir une Hb de 10 à 11 g/dL et une HbS de <35 %.

Les complications fœtales en particulier peuvent être causées par la drépanocytose placentaire, qui survient très tôt dans la grossesse et, par conséquent, si la transfusion prophylactique doit avoir un impact sur le bien-être du fœtus (croissance et prématurité), il peut être nécessaire de la commencer tôt dans la grossesse.

Bien que les études observationnelles sur l'échange des GR prophylactique aient montré des améliorations du poids fœtal à la naissance, il ne s'agissait pas d'études contrôlées et le rôle de la transfusion prophylactique pendant la grossesse ne peut être résolu que par transfusion de CGR.

Les directives actuelles du Royaume-Uni recommandent que la transfusion prophylactique pendant la grossesse soit envisagée chez les femmes présentant un phénotype sévère avant la grossesse ou lors des grossesses antérieures et chez les femmes ayant des grossesses gémellaires (tableau XIII).

La décision de transfusion prophylactique pendant la grossesse devrait être fondée sur une approche par patiente en fonction des facteurs cliniques.

Situation	Indication
Antécédent de complications médicales, obstétricales ou fœtales graves	Envisager l'échange des GR prophylactique
Les femmes qui suivent un régime transfusionnel avant la grossesse pour la prévention primaire ou secondaire de l'AVC ou pour la prévention de complications graves de la maladie	Poursuivre le programme de transfusion pré-grossesse
Grossesses gémellaires	Considérer l'échange des GR prophylactique comme un taux élevé de complications dans les grossesses gémellaires
Anémie aiguë	Transfusion simple si l'Hb <7 g/dL ou >2 g/dL en dessous de la valeur initiale
STA, AVC ou autre complication aiguë	Échange des GR d'urgence suivie d'une transfusion prophylactique par la suite
Crises de douleur répétées pendant la grossesse	Échange des GR d'urgence suivie d'une transfusion prophylactique par la suite

Tableau XIII: Indications de transfusion chez les femmes enceintes atteintes de drépanocytose. [68]

[70]

Si une femme développe des complications de la drépanocytose pendant la grossesse (STA, douleur récurrente), on devrait lui proposer des transfusions prophylactiques continues pour le reste de la grossesse. Qu'il s'agisse d'une simple transfusion ou d'une exsanguinotransfusion ; ce choix dépendra de l'Hb de base et de la gravité des symptômes.

2. Réaction transfusionnelle hémolytique [74-80]

La transfusion de globules rouges est un traitement majeur au cours de la drépanocytose.

Ainsi la plupart des patients reçoivent au cours de leur vie de 1 à plusieurs centaines de concentrés de globules rouges.

Ces patients développent beaucoup plus fréquemment des anticorps anti-érythrocytaires que les patients non drépanocytaires, entraînant une difficulté particulière à trouver des CGR compatibles, mais surtout les plaçant à risque de développer des hémolyses post-transfusionnelles.

Parallèlement, ces réactions sont aussi beaucoup plus fréquentes chez ces patients que dans les autres populations de patients transfusés. Au cours de la drépanocytose, Cette réaction hémolytique peut être particulièrement sévère, mettant en jeu le pronostic vital avec notamment une destruction concomitante des propres globules rouges du patient.

2.1 Incidence [75] [76] [81-90]

Les réactions hémolytiques post transfusionnelles sont la manifestation clinique de la destruction immunitaire des globules rouges transfusés. Cela se produit généralement lorsque des globules rouges antigéniques positifs sont transfusés chez un patient ayant un allo-anticorps cliniquement significatif contre cet antigène.

Les réactions transfusionnelles hémolytiques (RTH) aiguës sévères surviennent dans les 24 heures suivant l'acte transfusionnel et sont principalement dues à une hémolyse intravasculaire causée par des anticorps IgM fixant le complément.

Cependant, les RTH aiguës moins sévères peuvent être causées par l'hémolyse extravasculaire des globules rouges par des anticorps IgG comme les anticorps anti-D et anti-K chez les patients sensibilisés par des transfusions antérieures ou une grossesse.

L'incidence de ces cas serait d'environ 1 pour 25 000 unités de sang transfusées [75]

Les RTH retardées quant à elles se produisent après 5 à 8 jours suivant la transfusion et entraînent une hémolyse extravasculaire. Elles sont dues à des réponses immunitaires secondaires chez des individus précédemment sensibilisés chez lesquels aucun anticorps ne peut être détecté dans l'échantillon pré-transfusionnel.

L'incidence de ces cas est signalée comme étant de 1 pour 2500 unités transfusées

Bien que cette RTH puisse mettre la vie en danger, le fait de ne pas connaître leur fréquence et le manque de gravité de ces réactions transfusionnelles ont probablement entraîné trop peu d'attention quant à leur impact potentiel sur la morbidité et la mortalité globales de la drépanocytose.

Pendant des années, l'incidence globale des RTH par transfusion dans la drépanocytose a été estimée à environ 1/1000, ce qui en fait une réaction transfusionnelle relativement rare dans cette population de patients. Cependant, des rapports plus récents suggèrent que ces données peuvent être trompeuses.

Comme mentionné précédemment, étant donné les similitudes entre la présentation clinique de la RTH et les complications plus courantes des crises vaso-occlusives, la RTH peut facilement être manquée. À moins qu'un dépistage des allo-anticorps ne soit effectué, une réponse allo-anticorps amnésique ne sera pas détectée et un diagnostic de RTH peut ne pas être envisagé.

De plus, comme certains rapports suggèrent que jusqu'à 30 % des RTH peuvent être allo-négatifs les cliniciens doivent se fier aux mesures de l'HbA obtenues dans les 48 heures suivant la transfusion en cause et au moment d'une RTH présumée afin de poser un diagnostic fiable de cette réaction. (Figure 19)

Malheureusement, les tests de dépistage des allo-anticorps et les valeurs d'HbA ne sont pas systématiquement prescrits après la transfusion ou chez les patients récemment transfusés admis pour douleur aiguë, ce qui soulève la possibilité que l'incidence de la RTH chez les patients atteints de drépanocytose soit beaucoup plus élevée qu'on ne l'avait précédemment estimé.

Dans le but d'évaluer plus précisément l'incidence de RTH, des études ont évalué des patients adultes après la transfusion en utilisant la quantification de l'Hb, de l'HbA et de l'HbS totales dans les 48 heures suivant toutes les transfusions et a défini la RTH comme une diminution significative de l'HbA (>50%) et / ou des taux d'Hb totaux (>30%) dans les 25 jours suivant une transfusion incriminée accompagnée d'une hémoglobinurie, symptômes d'une crise vaso-occlusive, et / ou aggravation des symptômes de l'anémie.

Près de 11% de tous les patients développant une RTH sont décédés, ce qui suggère que ces réactions sont non seulement plus fréquentes que ce qui avait été suggéré précédemment, mais qu'elles sont également susceptibles d'affecter de manière significative la mortalité due à la drépanocytose.

Ces résultats fournissent une explication possible à l'observation récente selon laquelle les patients allo-immunisés atteints de drépanocytose ont un taux de mortalité beaucoup plus élevé que les personnes non allo-immunisées atteintes de drépanocytose.

2.2 Physiopathologie [74]

•**RTH intravasculaire (exemple RTH causées par des anticorps anti-A, anti A, B, anti-Lea ou anti-PP1Pk)**

La cause la plus fréquente est l'incompatibilité ABO qui est due à des erreurs de procédure telles que des erreurs d'identification ou erreurs de laboratoire. La plupart des décès par incompatibilité sont causés par la transfusion de globules rouges du groupe A ou B à des receveurs du groupe O, car les anticorps anti-A, B sont significativement plus puissants que les anticorps anti-A ou anti-B chez les sujets de groupe A ou B, respectivement. L'activation de la cascade complète du complément par les puissants anticorps IgM du système ABO, entraîne une hémoglobinémie et une hémoglobinurie.

L'activation de C1 à C9 aboutit à la libération d'anaphylatoxines C3a et C5a, responsables d'une part importante des signes cliniques et des symptômes de l'hémolyse immunitaire intravasculaire notamment l'hypotension, l'état de choc, l'insuffisance rénale, la CIVD, et qui sont généralement beaucoup plus graves que ceux de l'hémolyse intravasculaire non immune ou ceux de l'hémolyse extravasculaire immune.

Le C3a et le C5a agissent sur les phagocytes mononucléaires et les neutrophiles pour stimuler l'explosion respiratoire et renforcer l'expression des récepteurs C3b sur ces cellules.

En tant qu'anaphylatoxines, C3a et C5a déclenchent la libération par les mastocytes et les basophiles de médiateurs déjà préformés et stockés dans leurs granules (histamine, facteur d'activation plaquettaire, facteur de nécrose tumorale (TNF), IL-1, IL-3, 4, 5 et 6) ou nouvellement synthétisés par le métabolisme de l'acide arachidonique (par exemple, leucotriènes, prostaglandines).

En outre, les cellules phagocytaires mononucléaires sont activées par la phagocytose proprement dite et par le C5a, ce qui entraîne la sécrétion consécutive de médiateurs de la réponse inflammatoire aiguë : TNF, IL-1, IL-8, PGE2, facteur d'activation des neutrophiles (NAP-1) et facteur chimiotactique des neutrophiles.

Les substances thromboplastiques libérées par l'hémolyse et l'activation du complément entraînent l'activation de la voie extrinsèque de la cascade de la coagulation, contribuant ainsi à la CIVD.

•RTH extravasculaire (causée par les anti-Rh ou les anti-K)

L'adhérence de globules rouges recouverts d'anticorps IgG1 ou IgG3 et/ou de C3b, aux récepteurs Fc (FcγR1, FcγR2 et FcγR3) et aux récepteurs du complément (CR1) des cellules phagocytaires mononucléaires ou des lymphocytes, entraîne la phagocytose et/ou la cytotoxicité des globules rouges.

La cytotoxicité est principalement médiée par les enzymes lysosomales libérées par les cellules phagocytaires mononucléaires lorsque les globules rouges se fixent sur elles, fortement recouverts d'anticorps IgG1 et/ou IgG3. Un revêtement modéré des globules rouges entraîne la phagocytose.

Les anticorps IgG qui fixent le complément, comme les anti-Jka, ne sont pas aussi efficaces que les anticorps IgM et ne font qu'activer la cascade jusqu'au C3. Le C3b seul ne peut être médiateur de la cytotoxicité ou de la phagocytose, mais il renforce considérablement la phagocytose ou la cytotoxicité induite par les IgG en adhérant aux récepteurs du complément (pour le C3b uniquement) sur les cellules mononucléaires.

Les IgG libres dans le plasma inhibent la liaison des anticorps IgG des globules rouges aux récepteurs Fc des cellules phagocytaires mononucléaires. Par conséquent, les globules rouges recouverts d'anticorps IgG1 ou IgG3 ne fixant pas le complément (par exemple, anti-D, -E, -c) sont détruits principalement dans la rate où il y a une hémococoncentration et un grand nombre de macrophages.

Le C3b, dont la demi-vie sur les globules rouges est très courte, abolit l'effet inhibiteur des IgG libres dans le plasma sur les récepteurs Fc des cellules mononucléaires : comme il n'y a pas de C3b libre dans le plasma, les cellules enrobées de C3b se lieront facilement aux récepteurs CR1 partout où ils sont présents.

C'est pourquoi les globules rouges enrobés d'IgG et de C3b (par exemple, la plupart des anti-Jka, -Jkb, de nombreux anti-K, de nombreux anti-Fya, etc.) sont détruits principalement dans le foie, où les cellules phagocytaires sont abondantes et où le flux sanguin est important.

Cette destruction se produit généralement de manière plus rapide et plus efficace que lorsque les cellules sont recouvertes uniquement d'anticorps IgG. La plupart des anticorps IgG anti-érythrocytaires cliniquement importants sont composés des sous-classes 1 et 3, qui sont les sous-classes ayant le plus grand pouvoir destructeur, car les récepteurs Fcγ ne reconnaissent que ces deux sous-classes.

Les anticorps IgM qui n'activent pas le complément ne semblent pas causer la destruction des globules rouges. En revanche des allo-anticorps érythrocytaires composés uniquement d'IgA n'ont pas encore été trouvés.

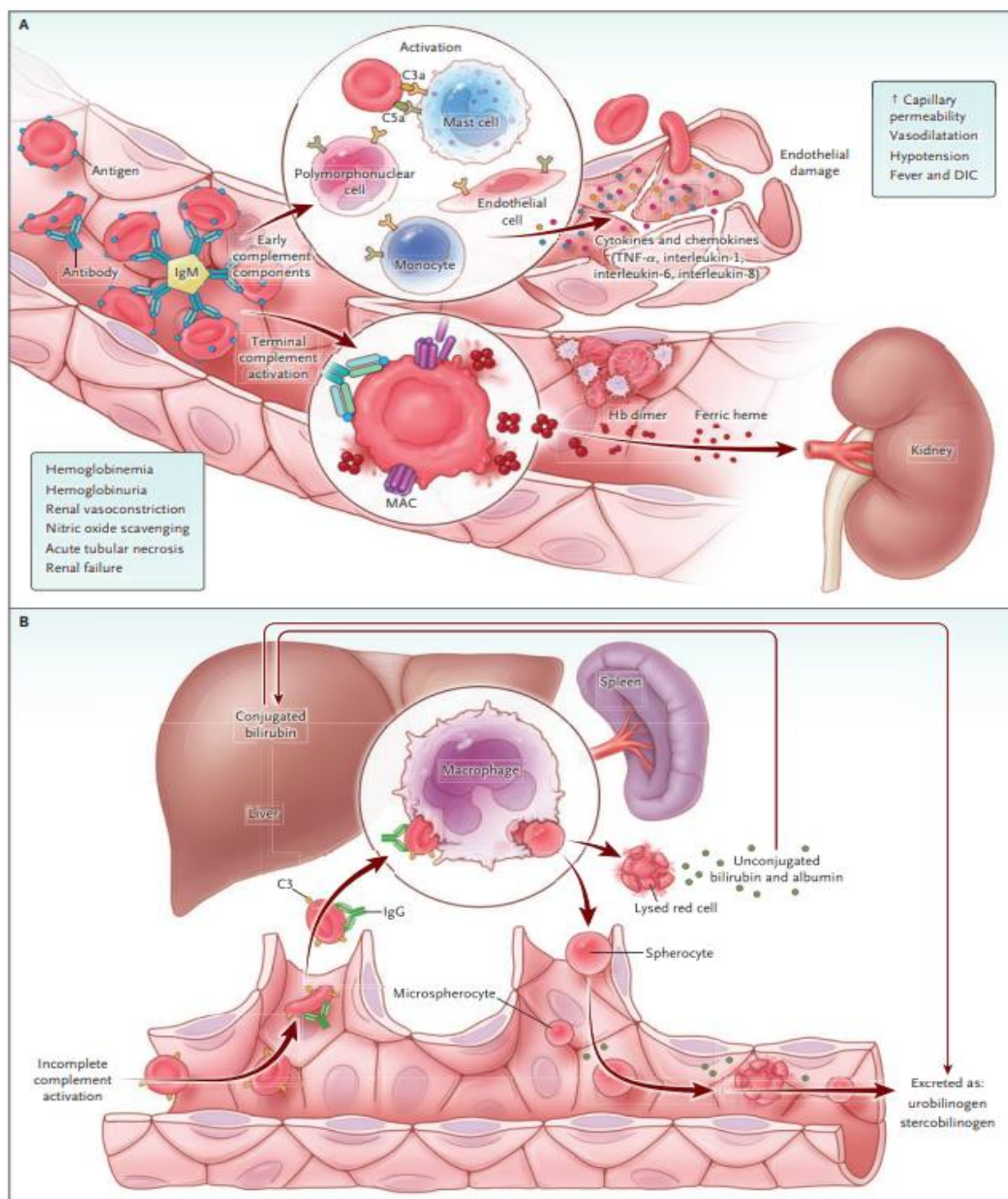


Figure 19: Caractéristiques physiopathologiques des réactions transfusionnelles hémolytiques aiguës (A) et retardées (B). [77]

2.3 Caractéristiques cliniques

La **fièvre** et les **frissons** étant généralement les premiers signes cliniques de cette réaction sont dus à la libération d'anaphylatoxines et d'autres médiateurs. D'autre part, les douleurs dorsales ou lombaires sont très fréquentes et sont de causes inconnues.

La sensation d'agitation et de dyspnée sont dues à un œdème pulmonaire périvasculaire et péribronchique. L'hypotension, l'état de choc et l'insuffisance rénale s'observent chez jusqu'à 10 % des patients atteints d'une RTH intravasculaire, rarement dans les réactions extravasculaires.

Dans ces cas, l'activation du complément semble être un facteur important, et les anaphylatoxines C3a et C5a sont probablement les plus importantes. De plus, les cytokines TNF et IL-1 peuvent provoquer une hypotension et un état de choc.

Une insuffisance rénale peut survenir dans les deux types de RTH, bien qu'elle soit plus fréquente dans la variété aiguë. Les patients légèrement atteints peuvent présenter des élévations des taux d'urée et de créatinine sériques mais sans aucun symptôme.

Dans les cas plus graves, le patient peut développer une anurie et nécessiter une dialyse, l'hypotension et la CIVD contribuent à l'insuffisance rénale.

D'un point de vue pathologique, la réponse initiale est une nécrose tubulaire aiguë, mais il existe également une formation de thrombus dans les artérioles rénales pouvant provoquer un infarctus cortical.

Cependant, de nombreux patients retrouvent une fonction rénale normale avec un traitement approprié.

La CIVD est principalement observée dans la RTH intravasculaire et est très rare dans la variante extravasculaire. Ceci peut être expliqué par l'activation du complément et la libération de substances thromboplastiques causées par la destruction intravasculaire des globules rouges et de cytokines inflammatoires.

Elle peut être difficile à distinguer d'autres causes de coagulopathie, qui peuvent s'observer dans le cas de transfusion massive ou de maladie hépatique.

Tout patient ayant été transfusé et qui présente un saignement microvasculaire doit être considéré comme ayant une RTH aiguë et doit être examiné en conséquence. Les tests de coagulation et la numération plaquettaire sont utiles pour guider la prise en charge.

2.4 Diagnostic

La présentation clinique comprend un éventail de symptômes dont les plus courants sont la fièvre et les frissons. [74]

L'hypotension, la tachycardie, les nausées et vomissements sont plus susceptibles de se produire dans les réactions aiguës, tout comme les lombalgies et douleurs thoraciques bien qu'elles puissent également survenir dans des réactions retardées. Dans toute RTH ; une leucocytose peut être également notée.

L'hémolyse intravasculaire des RTH aiguës produit les signes classiques d'hémoglobinémie et d'hémoglobinurie qui sont pathognomoniques de cette condition (ils peuvent survenir par voie extravasculaire si des anticorps très puissants provoquent la destruction des globules rouges par cytotoxicité). Ces signes ne caractérisent pas spécifiquement la RTH retardée dans laquelle l'hémolyse est largement extravasculaire et dont l'ictère est omniprésent.

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et l'insuffisance rénale sont retrouvées beaucoup plus fréquemment dans les réactions aiguës mais peuvent aussi parfois se produire dans les réactions retardées.

Le décès est plus fréquent dans les réactions transfusionnelles hémolytiques aiguës. Dans certains cas, notamment chez les patients sous anesthésie, les symptômes typiques peuvent être masqués par les effets de l'anesthésie. Une RTH peut alors être constatée en premier lieu à partir de l'hémoglobinurie et des saignements excessifs dus à la CIVD.

Une hémoglobinémie est révélée par les tests biochimiques, une élévation de la LDH (lactate déshydrogénase), une insuffisance rénale et une hyperbilirubinémie. Une baisse de l'haptoglobine peut être notée dans les deux types de réactions, mais elle est plus importante dans les hémolyses intravasculaires.

Occasionnellement, une RTH peut résulter de la transfusion de composants sanguins non érythrocytaires tels que le plasma frais congelé (PFC) ou les plaquettes. Dans ce cas, le plasma, qui est généralement de groupe O et transfusé à un receveur A, B ou AB, peut contenir suffisamment d'anticorps puissants dirigés contre les antigènes A ou B des globules rouges du receveur pour provoquer une hémolyse.

Encore plus rarement, une incompatibilité entre les globules rouges d'un premier donneur et le plasma d'un second donneur peut entraîner une hémolyse lorsque les deux se retrouvent dans le sang du receveur : on parle alors d'**incompatibilité inter-donneur**. [74]

Dans certains cas de RTH retardées, la perte apparente de globules rouges circulants peut être plus importante que prévu si les cellules transfusées positives à l'antigène étaient éliminées du sang périphérique.

Cela peut être dû au dépôt de complément sur les érythrocytes autologues devenant positifs au test direct à l'antiglobuline (TDA). Ce phénomène est appelé **l'hémolyse du spectateur**.

Cette réaction se distingue de l'anémie hémolytique auto-immune par l'absence de réactivité anti-IgG dans le TDA et l'absence d'un auto-anticorps dans l'éluat.

Les caractéristiques des allo-anticorps et leur spécificité déterminent l'évolution et la sévérité d'une RTH. Notamment les allo-anticorps érythrocytaires sont principalement des IgG et plus rarement des IgM.

Ainsi, les anticorps IgM fixent facilement le complément et sont classiquement ceux qui provoquent la RTH intravasculaire.

Cependant, les anticorps IgG provoquent généralement une RTH extravasculaire qui peut être **aiguë** (si l'anticorps est présent en quantité suffisante lors de la transfusion incompatible), ou **retardée** (si l'anticorps est absent dans le test pré-transfusionnel, stimulé par la transfusion) et devenir apparente 5 à 8 jours plus tard, entraînant la destruction des globules rouges.

D'autres anticorps anti-érythrocytaires peuvent rarement causer une légère hémolyse extravasculaire mais pas d'hémolyse intravasculaire. Ils sont alors moins susceptibles de mettre en danger la vie du patient.

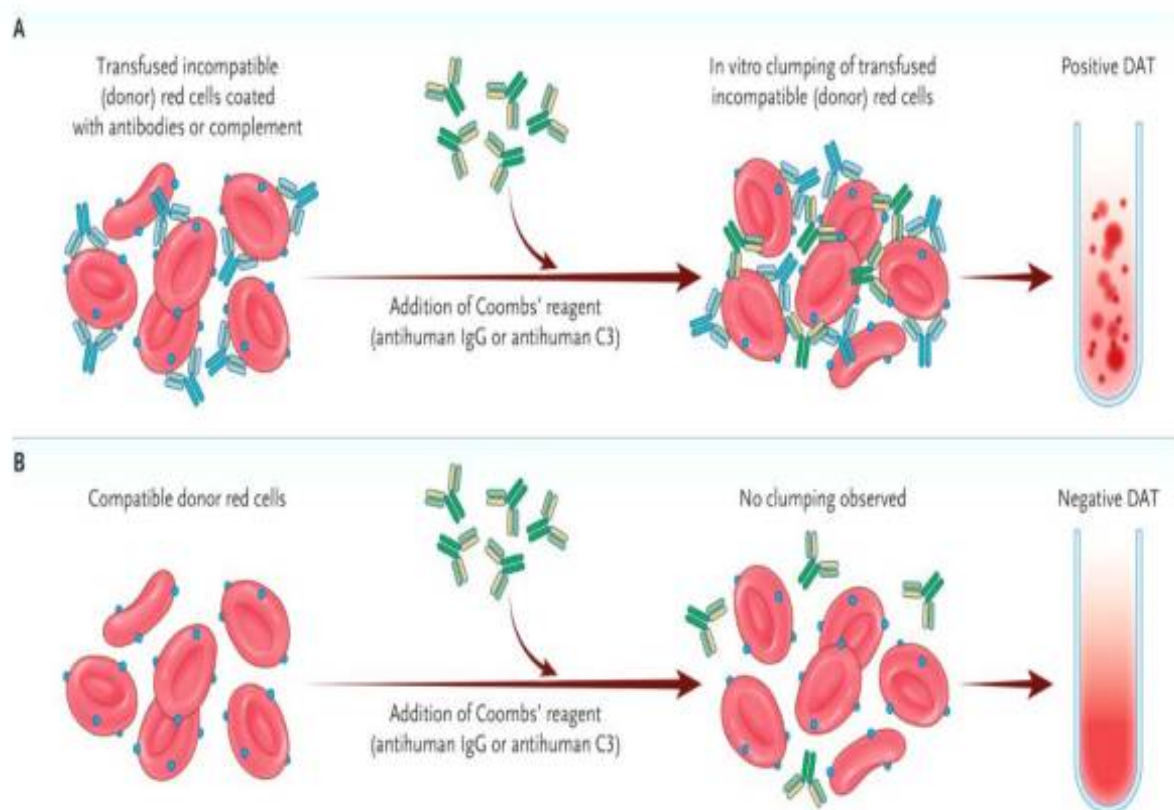


Figure 20: TDA pour le diagnostic des réactions transfusionnelles hémolytiques à médiation immunitaire. [77]

- A.** Si les globules rouges transfusés sont incompatibles et recouverts in vivo d'IgG ou de complément, l'agglutination qui en résulte après l'ajout du réactif de Coombs est définie comme une réaction positive.
- B.** En l'absence de globules rouges recouverts d'IgG ou de complément, aucune agglutination n'est observée après l'ajout de globuline et la réaction est alors négative.

Anémie hémolytique auto-immune	Maladie de l'hémagglutinine froide	Hémolyse non immunitaire	Fluides incompatibles
Stockage incorrect	Chauffe-sang défectueux	Anémies hémolytiques héréditaires	Déficit en G6PD
Sphérocytose héréditaire	Hémoglobinopathies (drépanocytose)	Hémolyse médicamenteuse	Anémie hémolytique microangiopathique
Purpura thrombopénique thrombotique	Syndrome hémolytique urémique	HELLP syndrome	Dysfonctionnement des valves cardiaques mécaniques
Hémoglobinurie paroxystique nocturne	Contamination bactérienne	Clostridium welchii	Paludisme

Tableau XIV: Diagnostics différentiels des réactions hémolytiques transfusionnelles. [74]



CHP 3 : Prévention des mécanismes de l'hémolyse post transfusionnelle



1. Les accidents transfusionnels hémolytiques [91-96]

Les accidents transfusionnels hémolytiques peuvent être classés en fonction de leur délai d'apparition par rapport à la transfusion.

1.1 Choc hémolytique aigu

Le conflit antigène- anticorps conduit à une hémolyse intravasculaire dont les manifestations cliniques apparaissent dès le début de la transfusion et sont bruyantes.

Les premiers signes sont présents sous forme d'une sensation de malaise, d'angoisse, des céphalées, des frissons, une oppression thoracique, une hyperthermie et/ou des lombalgies. Un état de choc se constitue rapidement avec hypotension et tachycardie, parfois accompagné de signes d'hémorragie diffuse, reflétant une CIVD.

Chez les patients anesthésiés, l'apparition d'un état de choc et/ou d'une CIVD au début de la transfusion doit faire évoquer une erreur transfusionnelle.

Progressivement, une oligurie avec urines foncées (hémoglobinurie) s'installe et peut entraîner une anurie transitoire. Il n'y a habituellement pas de séquelles rénales.

On note également l'existence d'un ictère. La transfusion doit alors être arrêtée, le choc traité et des prélèvements sanguins nécessaires effectués pour en rechercher l'étiologie.

La cause la plus courante est une erreur ABO qui peut être due à une confusion entre les patients, les poches de sang ou une erreur d'identification, d'étiquetage ou de groupage.

Moins fréquemment, la cause peut être la présence d'anticorps hémolysants irréguliers qui auraient dû être identifiés lors de la recherche d'anticorps irréguliers pré-transfusionnelle.

Exceptionnellement, un antigène privé non détectable par les RAI pourra être en cause.

1.2 Hémolyse retardée

Les signes cliniques peuvent être observés dans les quelques jours ou semaines qui suivent la transfusion.

L'hémolyse retardée est généralement signalée par l'apparition d'un simple ictère, traduisant la destruction des globules rouges transfusés.

Bien que cet incident soit rarement grave, il est important de surveiller la fonction rénale. Ainsi la durée de vie des hématies transfusées peut être raccourcie.

Cet incident peut être lié à une destruction des GR du donneur, provoquée par un phénomène de réactivation de l'anticorps déjà présent chez le receveur immunisé, ou à une présence d'anticorps passifs transmis par le donneur, ce qui peut causer la destruction des globules rouges chez le receveur.

2. Hémovigilance

L'hémovigilance est la surveillance systématique des réactions indésirables liés à la transfusion dans le but d'améliorer la sécurité transfusionnelle.

Les réactions transfusionnelles et les événements indésirables doivent être investigués par l'équipe clinique du comité de transfusion de l'hôpital.

Il est nécessaire de déclarer des réactions transfusionnelles indésirables graves, des erreurs et des événements ainsi que des incidents évités de justesse. L'hémovigilance permet d'identifier les risques transfusionnels et de démontrer l'efficacité des interventions.

Les complications de la transfusion sont généralement classées comme précoces ou tardives, causées par des erreurs ou des réactions pathologiques et selon leur gravité (légère, modérée ou sévère).

3. L'investigation de la RTH [74]

Tout service de transfusion ou banque de sang doit disposer d'un système pour détecter, rapporter et évaluer les complications suspectes de la transfusion.

Le médecin responsable et le service/laboratoire de transfusion doivent être informés immédiatement et les réactions doivent être évaluées rapidement. En cas de symptômes ou de résultats suggérant une RTH, la transfusion doit être arrêtée et **les mesures suivantes** doivent être entreprises :

- Vérification de toutes les étiquettes sur les récipients de sang et de leur documentation. Si à ce stade on découvre que le sang erroné a été transfusé, causant une incompatibilité ABO, il n'y a pas besoin de poursuivre l'investigation sauf pour rechercher les signes d'hémolyse et surveiller les symptômes graves.

Les unités de sang destinées à ce patient doivent être retirées afin d'éviter une éventuelle incompatibilité avec un autre patient.

- Un échantillon de sang correctement étiqueté doit être prélevé sur le patient et envoyé au laboratoire de transfusion avec le sac de transfusion et le kit de don d'origine.

- Un échantillon post-réactionnel doit être inspecté pour rechercher une hémoglobinémie. Un TDA doit être réalisé et s'il est positif, celui-ci doit être comparé à un échantillon pré-réactionnel.

- Une inspection visuelle de l'urine à la recherche d'une hémoglobinurie.

La réalisation de tests supplémentaires est recommandée si nécessaire :

- Répétition des tests ABO et Rh sur les échantillons pré et post-transfusionnels et sur les unités du donneur.

- Répétition des tests de compatibilité croisée sur les échantillons pré et post-transfusionnels à l'aide de la technique d'anti-globuline.

- Répétition du dépistage des anticorps sur les échantillons pré et post-transfusionnels avec identification des anticorps.

Des tests immuno-hématologiques supplémentaires peuvent s'avérer nécessaires.

Les tests hématologiques pour confirmer l'hémolyse sont :

- Fragilité osmotique des globules rouges.
- Film de sang périphérique.
- Numération des réticulocytes

Les tests biochimiques pour confirmer l'hémolyse sont :

- Le dosage de l'haptoglobine.
- Le dosage de la méthémalbumine.
- Le dosage de la lactate déshydrogénase.
- Le dosage de la bilirubine.
- Les tests d'hémoglobinurie et d'hémosidérinurie.

Si aucun de ces tests réalisés n'est positif et que l'intervention du laboratoire de référence local n'apporte pas d'autres informations, il faut alors envisager les causes non immunologiques de l'hémolyse.

Celles-ci peuvent inclure la contamination bactérienne, des dommages physiques causés aux cellules transfusées ou aux cellules du receveur, ainsi que la destruction des cellules anormales du receveur (par exemple dans le cas de déficit en G6PD ou dans le cadre d'une hémoglobinopathie)

4. Stratégies de prévention des réactions transfusionnelles hémolytiques retardées [84] [88] [97-101]

Le moyen le plus efficace de prévenir une réaction transfusionnelle hémolytique retardée est d'éviter toute transfusion inutile de GR. Lorsque l'évitement de la transfusion n'est pas possible, il est recommandé de fournir les unités de GR les plus compatibles.

Dans un effort pour réduire le risque de cette réaction transfusionnelle hémolytique, les services de transfusion conservent des dossiers sur les allo-anticorps précédemment identifiés afin de réduire le risque de réexposition à un allo-antigène particulier une fois qu'un allo-anticorps a été détecté.

En utilisant cette approche, les services de transfusion hospitaliers fournissent des GR qui sont négatifs pour les allo-antigènes particuliers contre lesquels un patient a précédemment produit des allo-anticorps. Cependant, lorsque les patients se font soigner dans plusieurs systèmes de soins de santé, cette information n'est souvent pas disponible.

Dans ce contexte, les services de transfusion ne peuvent se fier qu'aux antécédents transfusionnels de l'établissement où le patient se présente ou d'autres établissements s'ils sont disponibles, qui sont souvent soit non obtenus soit incomplets.

Comme cette approche aboutit souvent à des antécédents d'allo-immunisation inadéquats, les rencontres multiples dans différents systèmes de soins de santé exposent les patients atteints de drépanocytose à un risque significativement élevé de RTH.

En outre, les transfusions sont souvent initiées lorsque les patients présentent des complications aiguës dans des centres où les prestataires peuvent ne pas être familiarisés avec la gestion des drépanocytaires, y compris les complications transfusionnelles.

La mise en œuvre de plans de soins aigus à l'échelle du système de santé pour les patients atteints de drépanocytose qui incluent la prise en compte des complications transfusionnelles possibles peut fournir le type d'orientation nécessaire pour sensibiliser tous les prestataires au sein d'un système de santé.

Néanmoins, malgré une communication efficace entre les systèmes de santé, les allo-anticorps peuvent ne pas être détectés si les évaluations d'anticorps ne sont pas systématiquement effectuées après des épisodes de transfusion qui présentent un risque plus élevé d'induire des allo-anticorps.

Cela reflète la capacité des allo-anticorps nouvellement formés à tomber en dessous du niveau de détection avant une évaluation transfusionnelle ultérieure, qui peut avoir lieu des mois ou des années plus tard.

Ainsi, l'évanescence des allo-anticorps anti-érythrocytaires peut contribuer de manière significative au risque de RTH en l'absence d'évaluation sérologique post-transfusionnelle systématique. Pour éviter ces problèmes, il faudrait envisager de procéder à des tests sérologiques systématiques pour tous les patients drépanocytaires, 1 à 3 mois après chaque épisode transfusionnel.

Même avec une telle politique en place, jusqu'à 30 % des RTH avec hémolyse du passant se produisent en l'absence de tout allo-anticorps détectable, ce qui rend particulièrement difficile la prédiction et la prévention complète de ces réactions transfusionnelles.

5. Le partage des données de laboratoire entre les systèmes hospitaliers est essentiel [81] [82] [89] [102-105]

Il existe des obstacles importants à l'échange d'informations de laboratoire dans de nombreux systèmes de santé dans de nombreux pays, et les efforts visant à permettre le partage des antécédents d'identification des allo-anticorps de tous les patients (y compris ceux atteints de drépanocytose) entre ces systèmes doivent devenir une priorité.

Cette initiative essentielle en matière de sécurité des patients faciliterait l'identification des anticorps dans l'échantillon d'un patient, réduirait le fardeau lié à l'identification des unités de globules rouges optimales lorsque l'on travaille avec des antécédents transfusionnels incomplets, augmenterait la fourniture en temps opportun d'unités de globules rouges entièrement compatibles et réduirait l'incidence des RTHs.

À l'heure actuelle, l'absence d'un tel partage des données empêche de nombreux services transfusionnels de connaître les besoins transfusionnels des patients nouvellement rencontrés atteints de drépanocytose au moment d'une demande de transfusion, ou de connaître la disponibilité des globules rouges compatibles une fois que les allo-anticorps ont été caractérisés.

Si les profils d'allo-anticorps complexes étaient connus *a priori* et que les bases de données correspondantes sur les donneurs étaient disponibles, les unités de donneurs compatibles pourraient être facilement identifiées, ce qui permettrait de répondre aux besoins transfusionnels de manière plus rapide et plus sûre.

6. Le dépistage systématique des anticorps post-transfusionnels et la quantification de l'HbA : améliorer l'identification des allo-anticorps érythrocytaires et des RTH retardées. [81] [82] [84] [88] [105]

Bien que des études supplémentaires soient certainement nécessaires pour établir l'incidence de la RTH dans divers milieux hospitaliers, une détection plus uniforme de ces réactions est importante si l'on veut éviter les RTH futures et si des stratégies de traitement efficaces doivent être mises en œuvre.

Bien que les patients puissent connaître une clairance accélérée des globules rouges transfusés en l'absence de systèmes cliniques, pour faciliter la détection de la RTH cliniquement significatives, nous recommandons que les patients atteints de drépanocytose ayant des antécédents de transfusion au cours des 21 jours précédents qui présentent une complication nécessitant des soins médicaux soient évalués avec un dépistage d'anticorps, qu'une autre transfusion de globules rouges soit justifiée ou non.

En utilisant cette approche, un pourcentage plus élevé d'allo-anticorps qui se forment à la suite d'une transfusion récente devrait être identifié.

Cependant, comme près de 30 % des RTH ont été signalés en l'absence d'allo-anticorps détectables, l'évaluation de cette réaction nécessitera également l'acquisition de valeurs d'HbA après la transfusion et au moment de la présentation clinique de toute complication nécessitant des soins médicaux. Étant donné que les transfusions épisodiques sont beaucoup plus susceptibles d'être initiées lors de complications aiguës et d'entraîner une RTH.

Les politiques qui comprennent l'obtention de valeurs d'HbA dans les 48 heures suivant une transfusion épisodique peuvent être particulièrement utiles lors de l'interprétation d'une valeur d'HbA au moment de la suspicion d'une RTH.

Par conséquent, nous recommandons d'envisager des mesures de routine de l'HbA après toute transfusion épisodique de globules rouges et un dépistage des anticorps et une mesure de l'HbA au moment de toute présentation à l'hôpital dans les 21 jours suivant la transfusion épisodique la plus récente (Figure 21).

Prevention:**National and International**

- 1) RBC alloimmunization databases
- 2) RBC donor databases

Institutional

- 1) Reduce RBC alloimmunization through prophylactic matching for Rh (C/c, E/e) and K antigens.
 - 2) Judicious use of RBC transfusions
 - 3) Routine alloantibody evaluation for all patients with SCD within 1 to 3 months after each episodic transfusion (while rare, some alloantibodies may not be detectable within 3 months after transfusion)
-

Diagnosis:**Institutional**

- 1) Alloantibody screen for any SCD exacerbation within 21 days of transfusion (regardless of whether another transfusion is being considered)
 - 2) HbA quantification within 48 h following episodic transfusion and at the time of any SCD exacerbation occurring within 21 days of a transfusion
-

Treatment:**Institutional**

- 1) Supportive care (including erythropoietin and iron)
 - 2) Intravenous immunoglobulin and corticosteroids
 - 3) Consideration of treatment with complement inhibitors in cases of severe DHTR (including those with hyperhemolysis)
 - 4) Consider rituximab prophylaxis in cases with a history of severe DHTR and only "least incompatible" blood can be sourced for transfusion.
-

RBC: red blood cell; SCD: sickle cell disease; HbA: hemoglobin A.

Figure 21: Recommandations pour une meilleure prévention, un diagnostic plus précis et un meilleur traitement des réactions transfusionnelles hémolytiques de type retardé dans la drépanocytose. [106]

7. Options thérapeutiques pour les RTH retardées en cours [83] [107-114]

En plus de faciliter des diagnostics plus précis de la RTH, les approches de routine visant à identifier la RTH permettront d'envisager des options thérapeutiques plus efficaces pour cette réaction en cours ; ces thérapies sont particulièrement importantes à envisager pour la RTH impliquant une hyperhémolyse. L'érythropoïétine et le fer par voie intraveineuse sont souvent administrés pour stimuler la production endogène de globules rouges dans un contexte d'anémie sévère.

La plasmaphérèse a également été tentée pour réduire les niveaux d'hème, Bien que le niveau d'anémie et l'incapacité de transfuser peuvent empêcher cela de devenir une option réaliste chez de nombreux patients. L'immunoglobuline intraveineuse et les corticostéroïdes peuvent réduire davantage l'hémolyse dans le cadre de la RTH.

Bien que les caractéristiques de l'unité transfusée, telles que l'entreposage des globules rouges, puissent avoir une incidence sur les résultats transfusionnels dans la drépanocytose, Des études récentes suggèrent que l'activation exubérante du complément peut expliquer la RTH le plus grave avec l'hyperhémolyse qui l'accompagne.

Conformément à cela, il a été démontré que le traitement des patients présentant une hyperhémolyse associée à la RTH avec l'éculizumab, un anticorps anti-C5 bloquant le complément, inverse l'activation du complément, réduit l'hémolyse et entraîne une amélioration clinique rapide.

Bien que d'autres études soient nécessaires, ces rapports sont prometteurs et suggèrent que des options de traitement plus efficaces qui pourraient améliorer considérablement les soins aux patients pourraient se profiler à l'horizon (figure 21)

Il est recommandé d'éviter une transfusion supplémentaire de globules rouges au moment d'une RTH en cours avec hémolyse par un témoin, car la transfusion de globules rouges, même apparemment compatibles, qui sont négatifs pour tous les alloantigènes contre lesquels le patient est connu pour être allo-immunisé peut aggraver l'hémolyse en cours.

Si l'alloanticorps en question ne peut pas être identifié ou s'il est identifié mais que des unités compatibles ne peuvent pas être attribuées, des tests de la fonction alloanticorps peuvent être commandés pour évaluer la signification clinique des alloanticorps d'un patient.

Ce test implique généralement l'évaluation de l'engloutissement des monocytes des cellules recouvertes d'anticorps *in vitro* en tant que lecture de la fonction alloanticorps.

Cependant, cette approche prend beaucoup de temps et peut ne pas fournir de résultats opportuns dans un contexte de soins aigus. Si l'état clinique du patient nécessite l'examen d'une transfusion de globules rouges « moins incompatibles », une prophylaxie par rituximab a été décrite pour réduire le nombre de cas des RTH dans les petits cas.

8. Traitement [74]

Le traitement d'une réaction transfusionnelle hémolytique (RTH) doit être personnalisé en fonction des manifestations cliniques du patient. Si le patient présente des symptômes minimes, une observation attentive peut suffire, mais en cas de réaction grave, une intervention précoce et vigoureuse est cruciale.

La gravité d'une réaction hémolytique est généralement liée de façon directe au volume de sang incompatible transfusé (bien que certains décès aient été rapportés après des transfusions ABO incompatibles de moins de 30 ml de sang).

Par conséquent, la reconnaissance précoce et l'arrêt de la transfusion sont donc déterminants pour prévenir une morbidité et une mortalité graves. En cas d'incompatibilité ABO et d'hémolyse sévère, le recours à une exsanguino-transfusion peut être nécessaire pour prévenir le décès.

Cependant, si le processus hémolytique est bien toléré ; il n'est pas toujours approprié d'exposer le patient à d'autres unités de transfusion compte tenu des risques associés de transmission des maladies.

Il est important de maintenir un débit urinaire élevé grâce à la perfusion de liquides intraveineux et l'utilisation de diurétiques tels que le furosémide pour prévenir l'insuffisance rénale.

Il faut également veiller à éviter la surcharge liquidienne, en particulier chez les patients souffrant d'insuffisance rénale oligurique et d'insuffisance cardiaque.

Le traitement de la CIVD doit être effectué selon les protocoles locaux car sa prise en charge est encore controversée.

Le plasma, le cryoprécipité et les plaquettes peuvent être requis et doivent être prescrits en fonction de l'état clinique du patient et des résultats de la surveillance de coagulation, de fibrinogène, de produits de dégradation du fibrinogène (PDF),

d'hémoglobine et de numération plaquettaire. Certains auteurs préconisent l'utilisation de l'héparine dans la prise en charge de la CIVD. [74]

L'immunoglobuline intraveineuse est rarement utilisée comme traitement préalable lorsqu'un sang incompatible doit être transfusé à un patient allo-immunisé et qu'aucun sang compatible ne peut être rapidement trouvé. Cependant cette approche a démontré son efficacité dans la prévention des réactions transfusionnelles hémolytiques extravasculaires.

La sélection du groupage sanguin d'un patient qui saigne sévèrement suite à une RTH extravasculaire peut être complexe. Dans les cas d'incompatibilité sérologique, il est important, si possible, de choisir les globules rouges doivent dépourvus des antigènes connus contre lesquels le patient a développé des anticorps cliniquement significatifs afin de minimiser les risques.

9. Prévention

L'identification correcte du patient a un intérêt capital pour prévenir les réactions transfusionnelles hémolytiques en raison d'une incompatibilité ABO. La grande majorité de ces cas résultent d'erreurs d'identification, qui surviennent souvent au chevet du patient avant l'administration du composant sanguin ou lors des prélèvements d'échantillons pour les tests pré-transfusionnels.

Les erreurs de laboratoire sont moins courantes. La plupart des erreurs transfusionnelles graves résultent de violations des codes de pratique établis dans chaque institution. Bien que les erreurs humaines soient inévitables, il est important de mettre en place des systèmes pour minimiser les risques pour le receveur.

Des procédures opérationnelles standard pour l'identification précise des patients doivent être en place à la fois pour le prélèvement de sang, la transfusion et la documentation au chevet du patient juste avant la transfusion. Le personnel doit être pleinement formé pour reconnaître les réactions transfusionnelles et prendre rapidement les mesures recommandées appropriées.

L'établissement, la mise en œuvre et le respect de protocoles simples à visée préventive dans tous les hôpitaux qui administrent des transfusions sanguines est d'une grande importance.

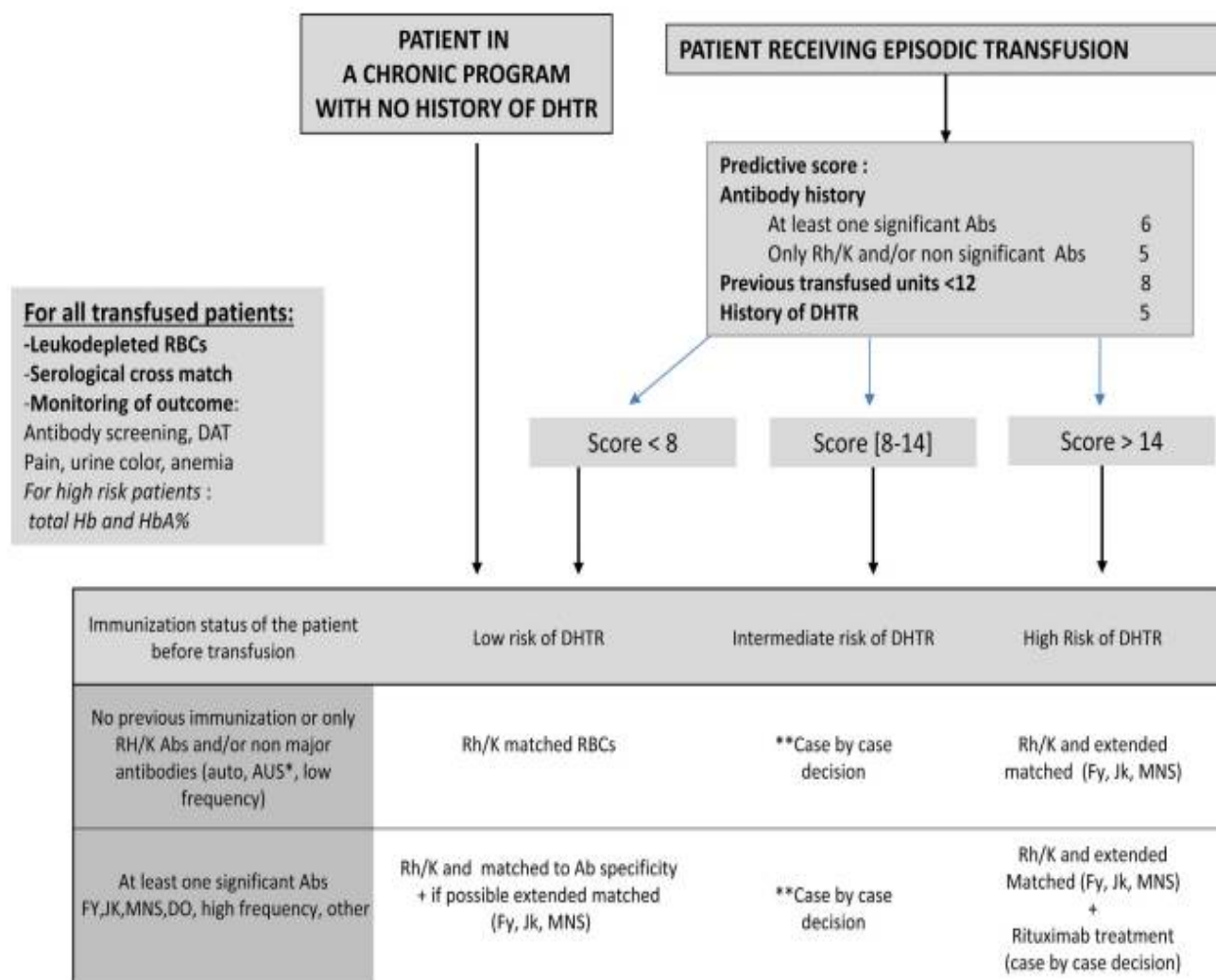


Figure 22: Stratégie de prévention de la RTH chez les patients drépanocytaires. [115]

Les patients sans antécédents de RTH sous transfusion chronique présentent un risque plus faible de développer une RTH. Au sein de ce groupe de patients, une immunisation aux globules rouges (GR) et une RTH précédente augmentent considérablement le risque de la développer à nouveau.

Ces trois facteurs de risque (nombre de transfusions précédentes, antécédents d'immunisation et RTH précédentes) doivent donc être soigneusement pris en compte lors de l'évaluation d'un patient pour une transfusion. (Figure 22)

Si une transfusion est nécessaire chez les patients à haut risque, la prévention de l'allo-immunisation doit être une priorité, car l'allo-immunisation peut déclencher une RTH.

Pour les patients ayant des anticorps anti-Fy, -Jk ou -Ss, il est recommandé de faire un appariement étendu (Fy, Jk, Ss), car le risque de produire des anticorps supplémentaires augmente à chaque nouvelle transfusion.

Étant donné la forte probabilité d'allo-immunisation contre n'importe quel antigène de groupe sanguin chez ces patients, il est également recommandé de procéder à une prophylaxie par rituximab avant la transfusion.

Cette approche représente une première tentative de stratification du risque de RTH. Ce n'est certainement pas parfait, car l'historique du patient n'est pas toujours connu et parce que des décisions doivent être prises au cas par cas pour les patients ayant des scores intermédiaires.

Par exemple, les patients ayant des antécédents de RTH suivis d'épisodes de transfusion sans incident doivent-ils être considérés à risque ? Et que dire des patients très immunisés sans antécédents de RTH ?

Un autre groupe clé est constitué des patients qui développent une RTH sans anticorps détectables. La première survenue de RTH chez ces patients est totalement imprévisible, tout comme la récurrence. La RTH dépend-elle d'un état particulier du patient au moment de la transfusion, comme une augmentation de l'activation du complément ou une augmentation des niveaux d'hème libre ?

Est-elle liée aux caractéristiques des unités de sang transfusées (qu'en est-il de la carence en G6PD chez le donneur, par exemple) ?

Pour le moment, les études ne peuvent pas encore donner de réponses définitives à ces questions. Des recherches supplémentaires sur cet aspect sont urgentes et seraient facilitées par la création d'un registre pour ce syndrome, recueillant des données épidémiologiques et physiopathologiques, avec une collection d'échantillons de ces patients.

Ainsi, la prévention de la RTH est actuellement basée sur la prévention de l'allo-immunisation et la connaissance de l'historique de transfusion des patients. Il est nécessaire d'augmenter le nombre d'unités de GR appariées, fournies par des donneurs de la même origine ethnique que les patients. [115]

Messages hémovigilance [116]

Prévention de la réaction transfusionnelle hémolytique

- * Identifier le patient et le produit sanguin pour assurer une correspondance correcte. Vérifier tous les produits sanguins avec une autre infirmière ou un professionnel de la santé.

- * Commencer la perfusion à un rythme lent et rester avec le patient pendant les 15 premières minutes. Les réactions graves ont tendance à se manifester peu après le début de la transfusion.

Signes et symptômes

- * Apparition immédiate, généralement. Un délai d'apparition peut être observé en cas d'incompatibilité Rh.

- * Sensation de brûlure le long de la veine.

- * Rougissement du visage.

- * Fièvre, frissons. La température peut atteindre 40°C ou plus.

- * Douleur thoracique ; respiration rapide et laborieuse.

- * Maux de tête.

- * Douleur lombaire.

- * Choc.

Gestes infirmiers appropriés :

- * Arrêter immédiatement la transfusion pour réduire les risques.

La sévérité de la réaction est liée à la quantité transfusée.

- * Traiter le choc s'il est présent : Administrer de l'oxygène, des fluides, épinéphrine selon les instructions du médecin.

- * Revérifier la fiche de sang avec l'unité de sang et le patient pour déterminer si une erreur a été commise.

- * Prélever deux échantillons de sang dans une veine éloignée du site de perfusion : Un échantillon est envoyé à la centrifugeuse (un plasma rose ou rouge indique une hémolyse) ; l'autre échantillon est envoyé à la banque de sang avec le reste du sang.

- * Obtenir la première urine vidée pour tester l'hémoglobinurie.

L'échantillon peut être rouge ou noir, ce qui indique une atteinte rénale potentielle.

- * En cas de suspicion d'atteinte rénale, un traitement rapide avec du mannitol est initié pour favoriser la diurèse et prévenir les lésions tubulaires rénales. Surveiller l'équilibre liquidien et électrolytique dès le début de la diurèse.



Conclusion



L'hémolyse post-transfusionnelle retardée est une complication grave et sous diagnostiquée de la transfusion au cours de la drépanocytose avec une mortalité importante.

Le diagnostic précoce permet d'éviter de recourir à une nouvelle transfusion qui peut aggraver la situation. Dans 38 % des cas, aucun nouvel anticorps n'est retrouvé.

L'abstention d'une nouvelle transfusion au moment de l'épisode d'hémolyse post-transfusionnelle retardée et la mise en place précoce d'agents stimulant l'érythropoïèse sont primordiales.

Les immunomodulateurs peuvent réduire la réponse en cas de nécessité de recourir à une nouvelle transfusion.

Les indications transfusionnelles chez les patients peu transfusés, allo-immunisés ou avec des antécédents d'hémolyse post-transfusionnelle retardée devraient être restreintes au maximum.

Des études sont en cours pour évaluer le schéma thérapeutique le plus adapté à cette situation et notamment la place des immunomodulateurs.



Résumés



Résumé

Titre : L'Hémolyse post transfusionnelle chez le drépanocytaire

Auteur : RAOUDI WISSAL

Directeur: Pr. BELMEKKI ABDELKADER

Mots-clés : Drépanocytose, Transfusion sanguine, Réaction hémolytique retardée, Allo immunisation

La drépanocytose est une maladie génétique de l'hémoglobine qui se transmet sur le mode autosomique récessif et résulte d'une mutation ponctuelle du sixième codon dans la chaîne β globine. Cette mutation provoque la substitution de l'acide glutamique par la valine et ainsi la synthèse d'une hémoglobine anormale, hémoglobine S qui se polymérise en état de déshydratation ou d'acidose.

Bien que la transfusion de globules rouges soit un élément essentiel de la prise en charge de la drépanocytose, la thérapie transfusionnelle peut avoir des conséquences importantes telles que l'hémolyse post transfusionnelle qui reste un effet indésirable fréquent potentiellement mortel chez ces patients drépanocytaires mais sous-estimée du fait de ses caractéristiques immuno-hématologiques et cliniques.

L'alloimmunisation anti-érythrocytaire demeure la principale cause de cet accident, ceci étant, il existe un certain nombre de cas sans anticorps détectables.

La prévention repose donc sur la prévention de l'allo immunisation, mais tient aussi compte de l'historique transfusionnel des patients, et particulièrement chez les patients transfusés ponctuellement, présentant un risque plus élevé de réactions d'hémolyse post transfusionnelle retardées.

La prévention repose sur l'accès à des concentrés de globules rouges phénotypés, mais aussi sur une prévention non spécifique par des traitements immuno- modulateurs, comme le Rituximab.

Dans ce travail, nous nous intéressons à l'incidence et la physiopathologie de cette réaction, à la description de sa présentation Clinico-biologique, son évolution, et aux stratégies de prévention de ces réactions pour en diminuer l'incidence.

Abstract

Title : Post-transfusion hemolysis in sickle cell disease

Author : RAOUDI WISSAL

Supervisor : Pr. BELMEKKI ABDELKADER

Key-words : Sickle cell disease, Blood transfusion, Delayed hemolytic reaction, Allo immunization

Sickle cell disease is an autosomal recessive genetic disorder of hemoglobin that results from a point mutation of the sixth codon in the β globin chain. This mutation causes the substitution of glutamic acid by valine and thus the synthesis of an abnormal hemoglobin, hemoglobin S, which polymerizes under conditions of dehydration or acidosis.

Although red blood cell transfusion is an essential part of the management of sickle cell disease, transfusion therapy can have important consequences such as post-transfusion hemolysis which remains a frequent and potentially fatal adverse effect in these sickle cell patients but is underestimated because of its immunohematological and clinical characteristics.

Anti-erythrocyte alloimmunization remains the main cause of this accident, although there are a number of cases without detectable antibodies.

Prevention is therefore based on the prevention of alloimmunization, but also takes into account the transfusion history of the patients, particularly in patients who have been transfused occasionally, who are at higher risk of delayed hemolysis transfusion reactions.

Prevention relies on access to phenotyped red blood cells concentrates, but also on non-specific prevention by immunomodulatory treatments, such as Rituximab.

In this work, we are interested in the incidence and pathophysiology of this reaction, in the description of its clinical-biological presentation, its evolution, and in the strategies of prevention of these reactions to decrease their incidence.

ملخص

العنوان: انحلال الدم بعد نقل الدم لدى مرضى فقر الدم المنجلي

من طرف: الروضي وصال

المشرف: الأستاذ بلمكي عبد القادر

الكلمات الأساسية: مرض فقر الدم المنجلي، نقل الدم، انحلال الدم بعد نقل الدم المتأخر، التحصين الخيفي

مرض فقر الدم المنجلي هو مرض وراثي يصيب الهيموجلوبين وينتقل بطريقة صبغية جسدية متنحية وينتج عن طفرة نقطية في الكودون السادس في سلسلة الغلوبين β . تتسبب هذه الطفرة في استبدال حمض الجلوتاميك بالفالين وبالتالي تخليق الهيموجلوبين غير الطبيعي، الهيموغلوبين S الذي يتبلر في حالة الجفاف أو الحمض.

على الرغم من أن نقل خلايا الدم الحمراء هو جزء أساسي من إدارة مرض فقر الدم المنجلي، إلا أن العلاج بنقل الدم يمكن أن يكون له عواقب مهمة مثل انحلال الدم بعد نقل الدم، والذي لا يزال رد فعل سلبي شائع. يحتمل أن يكون مميتا في مرضى الخلايا المنجلية هؤلاء ولكن يتم التقليل من شأنه بسبب خصائصه المناعية الدموية والسريية.

لا يزال التحصين المضاد لكرات الدم الحمراء هو السبب الرئيسي لهذا الحادث، ومع ذلك، هناك عدد من الحالات بدون أجسام مضادة يمكن اكتشافها.

لذلك تعتمد الوقاية على الوقاية من التحصين الخيفي، ولكنها تأخذ أيضا في الاعتبار تاريخ نقل الدم للمرضى، وخاصة في المرضى الذين يتم نقلهم من حين لآخر، مع ارتفاع خطر الإصابة بهذا الحادث.

تعتمد الوقاية على الوصول إلى مراكز خلايا الدم الحمراء ذات النمط الظاهري، ولكن أيضا على الوقاية غير المحددة عن طريق العلاجات المناعية، مثل ريتوكسيماب.

في هذا العمل، نحن مهتمون بحالات حدوث هذا التفاعل والفيزيولوجيا المرضية، ووصف عرضه السريري البيولوجي، وتطوره، واستراتيجيات منع هذه التفاعلات لتقليل حدوثها



Bibliographie



- [1] Rieux, C., De Meyer, E., & Boudjedir, K. (2015). Les hémolyses retardées post-transfusionnelles chez les patients drépanocytaires : un nouveau défi pour le réseau d'hémovigilance. *Transfusion Clinique et Biologique*, 22(1), 37–41. doi:10.1016/j.tracli.2014.09.004
- [2] Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998;339:5–11.
- [3] Chou ST. Transfusion therapy for sickle cell disease: a balancing act. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013:439–46.
- [4] A. HABIBI, B. GODEAU, F. GALACTEROS. Unité des maladies génétiques du globule rouge médecine interne, hôpital Henri-Mondor, APHP, 94000 Créteil, France 15 juin 2007.
- [5] Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. *Lancet* 2010;376:2018-2031
- [6] Piel FB, Patil AP, Howes RE, et coll. Distribution mondiale du gène drépanocytaire et confirmation géographique de l'hypothèse du paludisme. *Nat Commun* 2010;1:104-104
- [7] Hassell KL. Estimations de la population de drépanocytose aux États-Unis *Am J Prev Med* **2010**;38:Suppl:S512-S521
- [8] Piel FB, Patil AP, Howes RE, et coll. Épidémiologie mondiale de l'hémoglobine falciforme chez les nouveau-nés: une carte contemporaine basée sur un modèle géostatistique et des estimations de population. *Lancet* **2013**;381:142-151
- [9] Hessissen, Harif M. Quelles nouveautés pour la thalassémie. *AMETHER*. 2010 Janvier;2(1):14–24. [[Google Scholar](#)]

- [10] Agouzal M, Quyou A, Khattab M. *Revue de médecine pratique*. 2013. Avril. Etude de la prévalence de l'enfant atteint de thalassémie au Nord-ouest du Maroc. N°2.
- [11] « Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers ». <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologiecellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/87-les-syndromesthalassemiques> (consulté le févr. 25, 2021)
- [12] Piel FB, Hay SI, Gupta S, Weatherall DJ, Williams TN. Global burden of sickle cell anemia in children under five, 2010-2050: modelling based on demographics, excess mortality, and interventions. *PLoS Med* 2013;10:e1001484-e1001484
- [13] Gabriel Salinas Cisneros and Swee L. Thein (2020) Recent Advances in the Treatment of Sickle Cell Disease <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00435>
- [14] Goldstein, J., Konigsberg, W., and Hill, R. J. (1963). The structure of human hemoglobin: VI. The sequence of amino acids in the tryptic peptides of the β chain. *J. Biol. Chem.* 238, 2016–2027.
- [15] Steinberg, M. H., Forget, B. G., Higgs, D. R., and Nagel, R. L. (2001). *Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management*, 1st Edn. Cambridge: Cambridge University Press.
- [16] Hebbel, R. P. (2011). Reconstructing sickle cell disease: a data-based analysis of the “hyperhemolysis paradigm” for pulmonary hypertension from the perspective of evidence-based medicine. *Am. J. Hematol.* 86, 123–154. doi: 10.1002/ajh.21952
- [17] Sundd, P., Gladwin, M. T., and Novelli, E. M. (2019). Pathophysiology of sickle cell disease. *Annu. Rev. Pathol.* 14, 263–292.

- [18] Villagra, J., Shiva, S., Hunter, L. A., Machado, R. F., Gladwin, M. T., and Kato, G. J. (2007). Platelet activation in patients with sickle disease, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and nitric oxide scavenging by cell-free hemoglobin. *Blood* 110, 2166–2172. doi: 10.1182/blood-2006-12-061697
- [19] Miller, S. T., Sleeper, L. A., Pegelow, C. H., Enos, L. E., Wang, W. C., Weiner, S. J., et al. (2000). Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N. Engl. J. Med.* 342, 83–89. doi: 10.1056/NEJM200005253422114
- [20] Ohene-Frempong, K., Weiner, S. J., Sleeper, L. A., Miller, S. T., Embury, S., Moohr, J. W., et al. (1998). Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 91, 288–294.
- [21] Zhang, D., Xu, C., Manwani, D., and Frenette, P. S. (2016). Neutrophils, platelets, and inflammatory pathways at the nexus of sickle cell disease pathophysiology. *Blood* 127, 801–809. doi: 10.1182/blood-2015-09-618538
- [22] Wun, T., Paglieroni, T., Tablin, F., Welborn, J., Nelson, K., and Cheung, A. (1997). Platelet activation and platelet-erythrocyte aggregates in patients with sickle cell anemia. *J. Lab. Clin. Med.* 129, 507–516. doi: 10.1016/s0022-2143(97)90005-6
- [23] Brunson, A., Lei, A., Rosenberg, A. S., White, R. H., Keegan, T., and Wun, T. (2017). Increased incidence of VTE in sickle cell disease patients: risk factors, recurrence and impact on mortality. *Br. J. Haematol.* 178, 319–326. doi: 10.1111/bjh.14655
- [24] La drépanocytose, une maladie encore méconnue - Sensibilisation au Dépistage néo-natal de la Drépanocytose en France (canalblog.com)

- [25] Telen, M. J. (2016). Beyond hydroxyurea: new and old drugs in the pipeline for sickle cell disease. *Blood* 127, 810–819. doi: 10.1182/blood-2015-09-618553
- [26] Nasimuzzaman, M., and Malik, P. (2019). Role of the coagulation system in the pathogenesis of sickle cell disease. *Blood Adv.* 3, 3170–3180. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000193
- [27] Telen, M. J., Malik, P., and Vercellotti, G. M. (2019). Therapeutic strategies for sickle cell disease: towards a multi-agent approach. *Nat. Rev. Drug Discov.* 18, 139–158. doi: 10.1038/s41573-018-0003-2
- [28] M.-H. Odièvre, E. Verger, A. C. Silva-Pinto, J. Elion, et L. Pauling, « Pathophysiological insights in sickle cell disease », p. 7
- [29] S. Mattioni, K. S. Stojanovic, R. Girot, et F. Lionnet, « La drépanocytose en France », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2016, no 481, p. 61-66, avr. 2016, doi: 10.1016/S1773-035X(16)30129-0.
- [30] M. de Montalembert et R. Girot, « Drépanocytose chez l'enfant », *EMC - Pédiatrie - Mal. Infect.*, vol. 8, no 2, p. 1-9, avr. 2013, doi: 10.1016/S1637-5017(13)61616-6.
- [31] F. Lionnet, K. Stankovic, et R. Girot, « Drépanocytose de l'adulte », *EMC - Hématologie*, vol. 4, n o 2, p. 1-19, janv. 2009, doi: 10.1016/S1155-1984(09)49949-7.
- [32] P. F. Galacteros, « Editeur scientifique : Professeur Nicole Casadevall », p. 5.
- [33] L. A. Menapace et S. L. Thein, « COVID-19 and sickle cell disease », *Haematologica*, vol. 105, no 11, p. 2501-2504, nov. 2020, doi: 10.3324/haematol.2020.255398.

- [34] BURCH-SIMS GP, MATLOCK VR. Hearing loss and auditory function in sickle cell disease. *J Commun Disord* 2005;38:321-9.
- [35] STUARTA, JONES SM,WALKER LJ. Insights into elevated distortion product otoacoustic emissions in sickle cell disease: comparisons of hydroxyurea-treated and non-treated young children.*Hear Res* 2006;212:83-9.
- [36] Maître, B., Mekontso-Dessap, A., Habibi, A., Bachir, D., Parent, F., Godeau, B., & Galacteros, F. (2011). Complications pulmonaires des syndromes drépanocytaires majeurs chez l'adulte. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 28(2), 129–137. doi:10.1016/j.rmr.2010.08.013
- [37] HENRI WAJCMAN Diagnostic et dépistage de la drépanocytose, Service de biochimie, Inserm U468, hôpital Henri Mondor, 94010 Créteil Cedex ; 2004 : 54.
- [38] THOMAS SERSTE, DOMINIQUE CAZAL-HATEM, CLAIRE FRANCOZ, DOMINIQUE-CHARLES VALLA Les hépatopathies drépanocytaires. *Hépto-Gastro*, vol. 14, n°5, septembre-octobre 2007.
- [39] D. Bachir, « La Drépanocytose », *Rev. Francaise Lab.*, p. 29-35, juill. 2000, doi: 10.1016/s0338-9898(00)80307-8.
- [40] A. Pierre et G. Bernard-Alex, « Hémoglobinoses Actualités 2020 », [www.medecinetropicale.com](http://medecinetropicale.com), oct. 2020, [En ligne]. Disponible sur: <http://medecinetropicale.free.fr/cours/hemoglobinoses.pdf>
- [41] EMMEL VE. A study of the erythrocytes in case of severe anemia with elongated and sickle shaped red blood corpuscles. *Arch Inter Med*, 1933; 7:769-789

- [42] [Hyojeong Han](#), [Lisa Hensch](#), [Venée N. Tubman](#). Indications for transfusion in the management of sickle cell disease doi.org/10.1182/hematology.2021000307
- [43] R.M. Fasanoa, M.J. Miller, S. Chonat, S.R. Stowell. Clinical presentation of delayed hemolytic transfusion reactions and hyperhemolysis in sickle cell disease doi.org/10.1016/j.traccli.2019.02.002
- [44] S. Diopa, F. Pirenne. Transfusion and sickle cell anemia in Africa doi.org/10.1016/j.traccli.2021.01.013
- [45] Diaku-Akinwumi IN, Abubakar SB, Adegoke SA, Adeleke S, Adewoye O, et al. Blood transfusion services for patients with sickle cell disease in Nigeria. *Int Health* 2016;8:330–5.
- [46] World Health Organization. Global status report on blood safety and availability 2016. Geneva: WHO; 2017 [Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO].
- [47] Lefrère JJ, Dahourouh H, Doekias AE, Kouao MD, Diarra A, et al. Estimate of the residual risk of transfusion-transmitted human immunodeficiency virus infection in sub-Saharan Africa: a multinational collaborative study. *Transfusion* 2011;51:486–92.
- [48] Boateng LA, Ngoma AM, Bates I, Schonewille H. Red blood cell alloimmunization in transfused patients with sickle cell disease in SubSaharan Africa; a systematic review and meta-analysis. *Transfus Med Rev* 2019;33:162–9.
- [49] Pirenne F, Yazdanbakhsh K. How I safely transfuse patients with sickle cell disease and manage delayed hemolytic transfusion reactions. *Blood* 2018;131:2773–81.

- [50] Thuret I. Post-transfusional iron overload in the haemoglobinopathies. C R Biol 2013;336:164–72
- [51] A. Habibi et al., « Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte : actualisation 2015 », Rev. Médecine Interne, vol. 36, no 5, p. 5S3-5S84, mai 2015, doi : 10.1016/S0248- 8663(15)60002-9.
- [52] F. Bernaudin et M. Kuentz, « Dans la drépanocytose, la greffe est-elle une alternative à l'impasse transfusionnelle ? », Transfus. Clin. Biol., vol. 24, no 3, p. 232-236, sept. 2017, doi : 10.1016/j.tracli.2017.06.007.
- [53] A. Pierre et G. Bernard-Alex, « Hémoglobinoses Actualités 2022 », www.medecinetropicale.com, mise à jour le 19/04/2022, [En ligne]. Disponible sur : medecinetropicale.free.fr/cours/hemoglobinoses.pdf
- [54] Laurence Piquard. La transfusion sanguine et ses règles de compatibilité. 30 août 2018. [La transfusion sanguine et ses règles de compatibilité - Actusoins actualité infirmière](#)
- [55] J.-J. Lefrère, J.-J. Cabaud, et P. Rouger, Pratique nouvelle de la transfusion sanguine. 2011.
- [56] « manuel_aide_formation_transfusion_sanguine.pdf ». Consulté le 11 mai 2022. https://www.hemovigilance-cncrh.fr/www2/evaluation_et_formation/les_clef_de_hemovigilance/manuel_aide_formation_transfusion_sanguine.pdf.
- [57] Bernard Genetet. Transfusion sanguine. EMC (Elsevier Masson SAS), Hématologie, 13-000-M-69, 1992
- [58] « Les produits sanguins labiles | l'Etablissement français du sang ». Consulté le 12 mai 2022. <https://www.efs.sante.fr/activite/les-produits-sanguins-labiles>.

- [59] Gouëzec, H., P. Jegou, Pierre Bétrémieux, Stanislas Nimubona, et Isabelle Grulois. « Les indications des produits sanguins labiles et la physiologie de la transfusion en médecine ». *Transfusion Clinique et Biologique* 12, no 2 (juin 2005): 169-76. <https://doi.org/10.1016/j.traccli.2005.04.011>.
- [60] R. Courbil, P. Fabrigli, et O. Garraud, « Le conseil transfusionnel », *Transfus. Clin. Biol.*, vol. 16, no 2, p. 201-203, mai 2009, doi: 10.1016/j.traccli.2009.03.003
- [61] J.-J. Lefrère et al., « Transfusion sanguine (I). Organisation, bases immunologiques et produits sanguins labiles », *EMC - Hématologie*, vol. 7, no 3, p. 1-18, août 2012, doi: 10.1016/S1155-1984(12)56112-1.
- [62] Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, et coll. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the eighth special issue. *J Clin Apher.* 2019; 34(3):171-354 doi:10.1002/jca.21705.
- [63] Biller E, Zhao Y, Berg M, et al. Échange de globules rouges chez les patients atteints de drépanocytose - indications et prise en charge: un rapport d'examen et de consensus par la sous-section de l'aphérèse thérapeutique de l'AABB. *Transfusion*. 2018; 58(8):1965-1972. doi:10.1111/trf.14806.
- [64] C ARNAL ;R GIROT Drépanocytose chez l'adulte. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris,), Hématologie, 13-006-D-16
- [65] M. C. Rahimy, « Problèmes posés par la transfusion chez l'enfant atteint de drépanocytose en Afrique », *Arch. Pédiatrie*, vol. 12, no 6, p. 802-804, juin 2005, doi: 10.1016/j.arcped.2005.04.038.

- [66] Russell E Ware, Mariane de Montalembert, Léon Tshilolo, Miguel R Abboud. Sick cell disease. Published Online January 31, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30193-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30193-9)
- [67] Howard J, Telfer P. La drépanocytose dans la pratique clinique. Londres: Springer-Verlag; 2015
- [68] Société drépanocytaire. Normes pour les soins cliniques des adultes atteints de drépanocytose au Royaume-Uni. 2008. www.sicklecellsociety.org/wp-content/uploads/2016/02/Standards-for-the-Clinical-Care-of-Adults-with-Sickle-Cell-Disease-in-the-UK.pdf.
- [69] Oteng-Ntim E, Ayensah B, Knight M, Howard J. Pregnancy outcome in patients with sickle cell disease in the UK--a national cohort study comparant l'anémie falciforme (HbSS) à la maladie HbSC. F. J Haematol. 2015; 169(1):129-137.
- [70] Koshy. Prise en charge de la drépanocytose pendant la grossesse. Ligne directrice n° 61. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Londres. Disponible chez <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidleines/gtg61/>.
- [71] Koshy M, Burd L, Wallace D, Moawad A, Baron J. Transfusions prophylactiques de globules rouges chez les patientes enceintes atteintes de drépanocytose. Une étude coopérative randomisée. N Engl J Med. 1988; 319(22):1447-1452.
- [72] Malinowski AK, Shehata N, D'Souza R, et al. Transfusion prophylactique pour les femmes enceintes atteintes de drépanocytose: revue systématique et méta-analyse. Sang. 2015; 126(21):2424-2435, quiz 2437.

- [73] Benites BD, Benevides TC, Valente IS, Marques JF Jr, Gilli SC, Saad ST. Les effets de l'exsanguinotransfusion pour la prévention des complications pendant la grossesse des patientes atteintes d'hémoglobine C falciforme. *Transfusion*. 2016; 56(1):119-124.
- [74] Taylor C, Navarrete C, Contreras M. Immunological complications of blood transfusion. *Transfus Altern Transfus Med* 2008; 10: 112–126.
- [75] Walker RH. Noninfectious risks and new trends in transfusion practice. *J Fla Med Assoc* 1993; 80: 37–38.
- [76] Ness PM, Shirey RS, Thoman SK, et al. The differentiation of delayed serologic and delayed hemolytic transfusion reactions: incidence, long-term serologic findings, and clinical significance. *Transfusion (Paris)* 1990; 30: 688–693.
- [77] Panch SR, Montemayor-Garcia C, Klein HG. Hemolytic Transfusion Reactions. *N Engl J Med* 2019; 381: 150–162.
- [78] Salama A, Mueller-Eckhardt C. Delayed hemolytic transfusion reactions. Evidence for complement activation involving allogeneic and autologous red cells. *Transfusion (Paris)* 1984; 24: 188–193.
- [79] Stainsby D, Jones H, Asher D, et al. Serious hazards of transfusion: a decade of hemovigilance in the UK. *Transfus Med Rev* 2006; 20: 273–282.
- [80] Linden JV, Paul B, Dressler KP. A report of 104 transfusion errors in New York State. *Transfusion (Paris)* 1992; 32: 601–606
- [81] Vidler JB, Gardner K, Amenyah K, Mijovic A, Thein SL. Delayed haemolytic transfusion reaction in adults with sickle cell disease: a 5-year experience. *Br J Haematol*. 2015;169(5):746–53.

- [82] Habibi A, Mekontso-Dessap A, Guillaud C, et al. Delayed hemolytic transfusion reaction in adult sickle-cell disease: presentations, outcomes, and treatments of 99 referral center episodes. *Am J Hematol*.2016;91 (10):989–994.
- [83] Chou ST, Jackson T, Vege S, Smith-Whitley K, Friedman DF, Westhoff CM. High prevalence of red blood cell alloimmunization in sickle cell disease despite transfusion from Rh-matched minority donors. *Blood*.2013 ;122(6) :1062–1071.
- [84] Chou ST, Fasano RM. Management of patients with sickle cell disease using transfusion therapy : guidelines and complications. *Hematol Oncol Clin North Am*.2016 ;30(3) :591–608.
- [85] Talano JA, Hillery CA, Gottschall JL, Baylerian DM, Scott JP. Delayed hemolytic transfusion reaction/hyperhemolysis syndrome in children with sickle cell disease. *Pediatrics*.2003 ;111(6 Pt 1) :e661–665.
- [86] Aygun B, Padmanabhan S, Paley C, Chandrasekaran V. Clinical significance of RBC alloantibodies and autoantibodies in sickle cell patients who received transfusions. *Transfusion*.2002 ;42(1) :37–43.
- [87] Diamond WJ, Brown FL, Jr, Bitterman P, Klein HG, Davey RJ, Winslow RM. Delayed hemolytic transfusion reaction presenting as sickle-cell crisis. *Ann Intern Med*.1980 ;93(2) : 231–234.
- [88] Chadebech P, Habibi A, Nzouakou R, et al. Delayed hemolytic transfusion reaction in sickle cell disease patients : evidence of an emerging syndrome with suicidal red blood cell death. *Transfusion*.2009 ;49(9) :1785–1792.
- [89] Narbey D, Habibi A, Chadebech P, et al. Incidence and predictive score for delayed hemolytic transfusion reaction in adult patients with sickle cell disease. *Am J Hematol*.2017 ;92(12) :1340–1348.

- [90] Telen MJ, Afeniyi-Annan A, Garrett ME, Combs MR, Orringer EP, Ashley-Koch AE. Alloimmunization in sickle cell disease : changing antibody specificities and association with chronic pain and decreased survival. *Transfusion*.2015 ;55(6 Pt 2) :1378–1387.
- [91] Rouger P, Le Pennec P, Noizat-Pirenne F. Analyse des risques immunologiques en transfusion sanguine, période 199 1-1 998. *Transf.Clin.Biol.* 2000 ; 7(suppl. 1) : 9- 14.
- [92] Popovsky MA. .Transfusion reactions. AABB Press Bethesda 200 1 : 83-127.
- [93] Rieux C, Nguyen L, Benbunan M, Pelissier E, Lavaud A, Lienhart A, Ozier Y, Reyes F. Accidents transfusionnels immédiats graves : fréquence élevée des complications allergiques et pulmonaires. Vème congrès national d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle 2002 ; Toulouse, France. <http://www.inst.fr>.
- [94] Tissier AM, Le Pennec PY, Hergon E, Rouger P. Les accidents immuno-hémolytiques transfusionnels. IV Analyses, risques et prévention. *Transfus.Clin.Bio1.* 1996 ; 3 : 167-80.
- [95] Mercadier A, Baudelot J. Accidents immunologiques et infectieux de la transfusion sanguine. In : *Traité d'Anesthésie Réanimation*. Paris : Encycl. Med Chir Elsevier ; 1995.p. 36-735-C-10.
- [96] Py JY. Risques infectieux et immunologiques de la transfusion érythrocytaire *Réanimation* 2003 ; 12 : 564-574.
- [97] Unni N, Peddinghaus M, Tormey CA, Stack G. Record fragmentation due to transfusion at multiple health care facilities : a risk factor for delayed hemolytic transfusion reactions. *Transfusion*.2014 ;54(1) :98–103.

- [98] Harm SK, Yazer MH, Monis GF, Triulzi DJ, Aubuchon JP, Delaney M. A centralized recipient database enhances the serologic safety of RBC transfusions for patients with sickle cell disease. *Am J Clin Pathol*.2014 ;141(2) :256–261.
- [99] Fasano RM, Branscomb J, Lane PA, Josephson CD, Snyder AB, Eckman JR. Transfusion service knowledge and immunohaematological practices related to sickle cell disease and thalassemia. *Transfus Med*.2019 ;29(3) :185–192.
- [100] Stack G, Tormey CA. Detection rate of blood group alloimmunization based on real-world testing practices and kinetics of antibody induction and evanescence. *Transfusion*.2016 ;56(11) :2662–2667.
- [101] Castro O, Oneal P, Medina A, Onojobi G, Gordeuk VR. Preventing delayed hemolytic transfusion reactions in sickle cell disease. *Transfusion*.2016 ;56(11) :2899–2900.
- [102] Vichinsky EP, Earles A, Johnson RA, Hoag MS, Williams A, Lubin B. Alloimmunization in sickle cell anemia and transfusion of racially unmatched blood. *N Engl J Med*.1990 ;322(23) :1617–1621.
- [103] Dean CL, Maier CL, Roback JD, Stowell SR. Multiple hemolytic transfusion reactions misinterpreted as severe vaso-occlusive crisis in a patient with sickle cell disease. *Transfusion*.2019 ;59(29) :448–453.
- [104] Hauser RG, Hendrickson JE, Tormey CA. TRIX with treats : the considerable safety benefits of a transfusion medicine registry. *Transfusion*.2019 ;59(8) :2489–2492.
- [105] Mekontso Dessap A, Pirenne F, Razazi K, et al. A diagnostic nomogram for delayed hemolytic transfusion reaction in sickle cell disease. *Am J Hematol*.2016 ;91(12) :1181–1184.

- [106] Swhee Lay Thein, France Pirenne, Ross M. Fasano, Anoosha Habibi, Pablo Bartolucci, Satheesh Chonat, Jeanne, E. Hendrickson, and Sean R. Stowell. (2020 Mar) Hemolytic transfusion reactions in sickle cell disease : underappreciated and potentially fatal ; 105(3) : 539–544. Prepublished online 2020 Feb 6. Doi : [10.3324/haematol.2019.224709](https://doi.org/10.3324/haematol.2019.224709)
- [107] Hayes C, Shafi H, Mason H, Klapper E. Successful reduction of plasma free-hemoglobin using therapeutic plasma exchange: a case report. *Transfus Apher Sci.*2016;54(2): 253–255.
- [108] Gardner K, Hoppe C, Mijovic A, Thein SL. How we treat delayed haemolytic transfusion reactions in patients with sickle cell disease. *Br J Haematol.*2015;170(6):745–756.
- [109] Karafin MS, Carpenter E, Pan A, Simpson P, Field JJ. Older red cell units are associated with an increased incidence of infection in chronically transfused adults with sickle cell disease. *Transfus Apher Sci.*2017;56(3):345–351.
- [110] Dumas G, Habibi A, Onimus T, et al. Eculizumab salvage therapy for delayed hemolysis transfusion reaction in sickle cell disease patients. *Blood.*2016;127(8):1062–1064.
- [111] Chonat S, Quarmyne MO, Bennett CM, et al. Contribution of alternative complement pathway to delayed hemolytic transfusion reaction in sickle cell disease. *Haematologica.*2018;103(10):e483–e485.
- [112] Tong TN, Cen S, Branch DR. The monocyte monolayer assay: past, present and future. *Transfus Med Rev.*2019;33(1):24–28.
- [113] Noizat-Pirenne F, Bachir D, Chadebech P, et al. Rituximab for prevention of delayed hemolytic transfusion reaction in sickle cell disease. *Haematologica.*2007;92(12):e132–135.

- [114] Noizat-Pirenne F, Habibi A, Mekontso-Dessap A, et al. The use of rituximab to prevent severe delayed haemolytic transfusion reaction in immunized patients with sickle cell disease. *Vox Sang.*2015;108(3): 262–267.
- [115] Pirenne, F. (2019). Prévention de la réaction post-transfusionnelle hémolytique. *Transfusion Clinique et Biologique*. doi:10.1016/j.tracli.2019.02.007
- [116] Cullins, L. C. (1979). Preventing and Treating Transfusion Reactions. *The American Journal of Nursing*, 79(5), 935. doi:10.2307/3462304

Serment d' Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 095

سنة : 2023

انحلال الدم بعد نقل الدم في مرضى فقر الدم المنجلي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرف

السيدة وصال الروضي

المردادة في 16 يناير 1995 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : مرض فقر الدم المنجلي؛ نقل الدم؛ انحلال الدم بعد نقل الدم المتأخر؛
التحصين الخيفي

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس اللجنة

مشرف الأطروحة

عضو

عضو

عضو

السيد عمر أكادر

أستاذ في طب الأطفال

السيد عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد حفيظ الزاهد

أستاذ في علم الدم

السيد ياسر السبيتي

أستاذ في طب الأورام

السيد هشام العناز

أستاذ في علم الفيروسات