

# Les complications pulmonaires de l'anémie falciforme

Présenté par Dre Anne-Marie Vincent

Hématologue pédiatre/ Cliniques d'hémoglobinopathies

Hôpital Maisonneuve-Rosemont

# Conflits d'intérêt

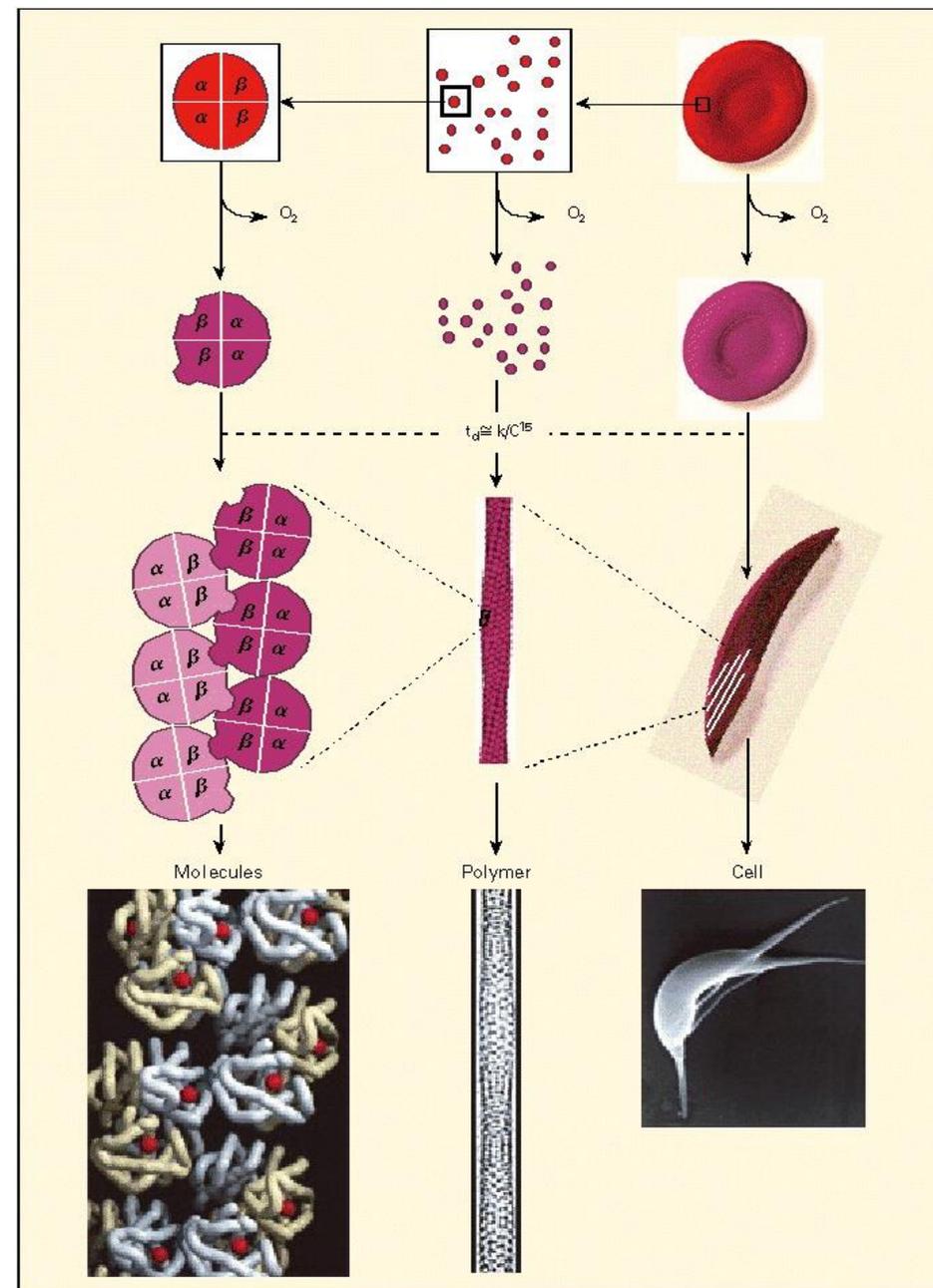
- Aucun

# Plan de la présentation

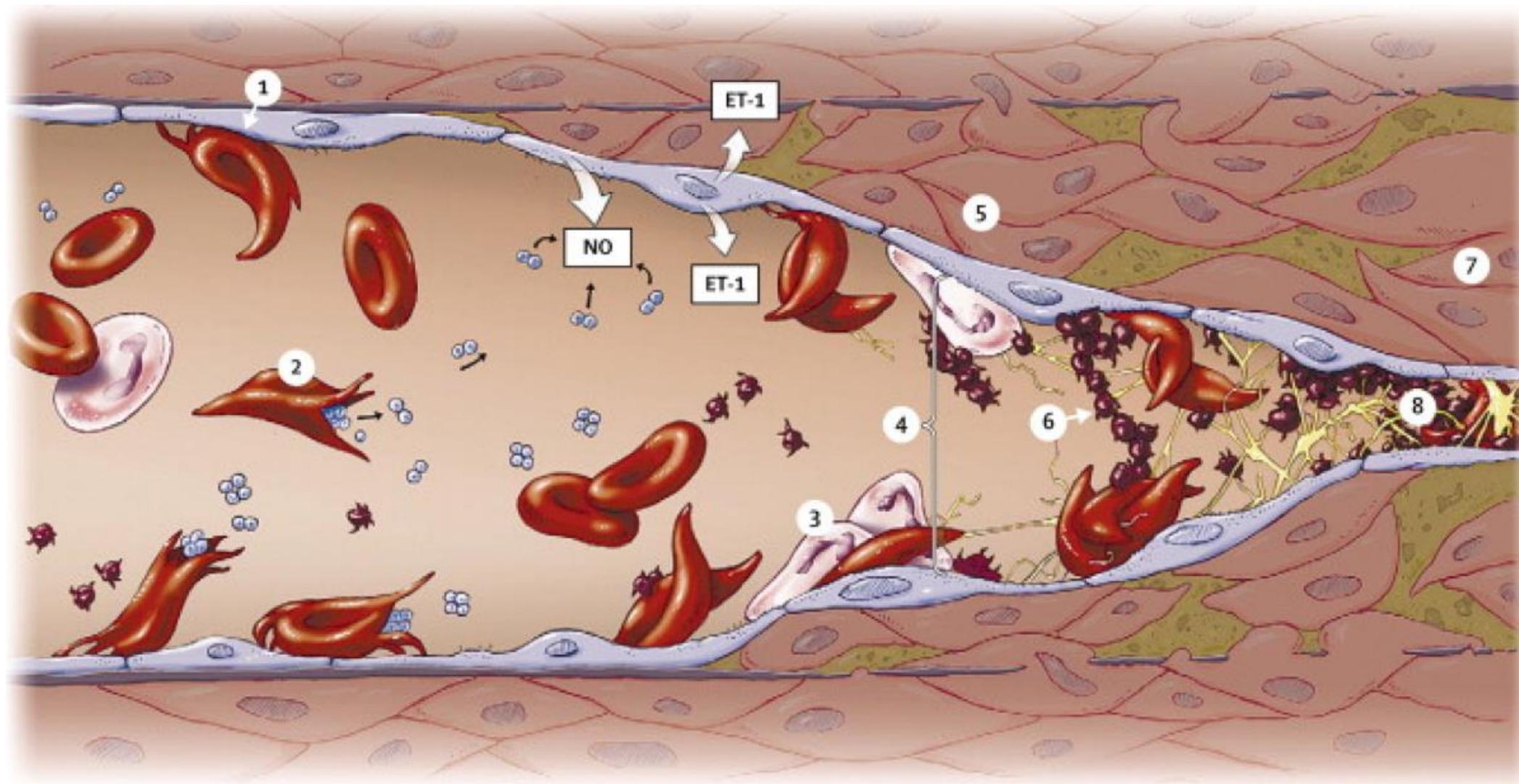
- Asthme et hyperréactivité bronchique
- Syndrome thoracique aigu
- Maladie restrictive
- Apnée du sommeil

# Impact de l'hémoglobine S

- L'hémoglobine désoxygénée se polymérise

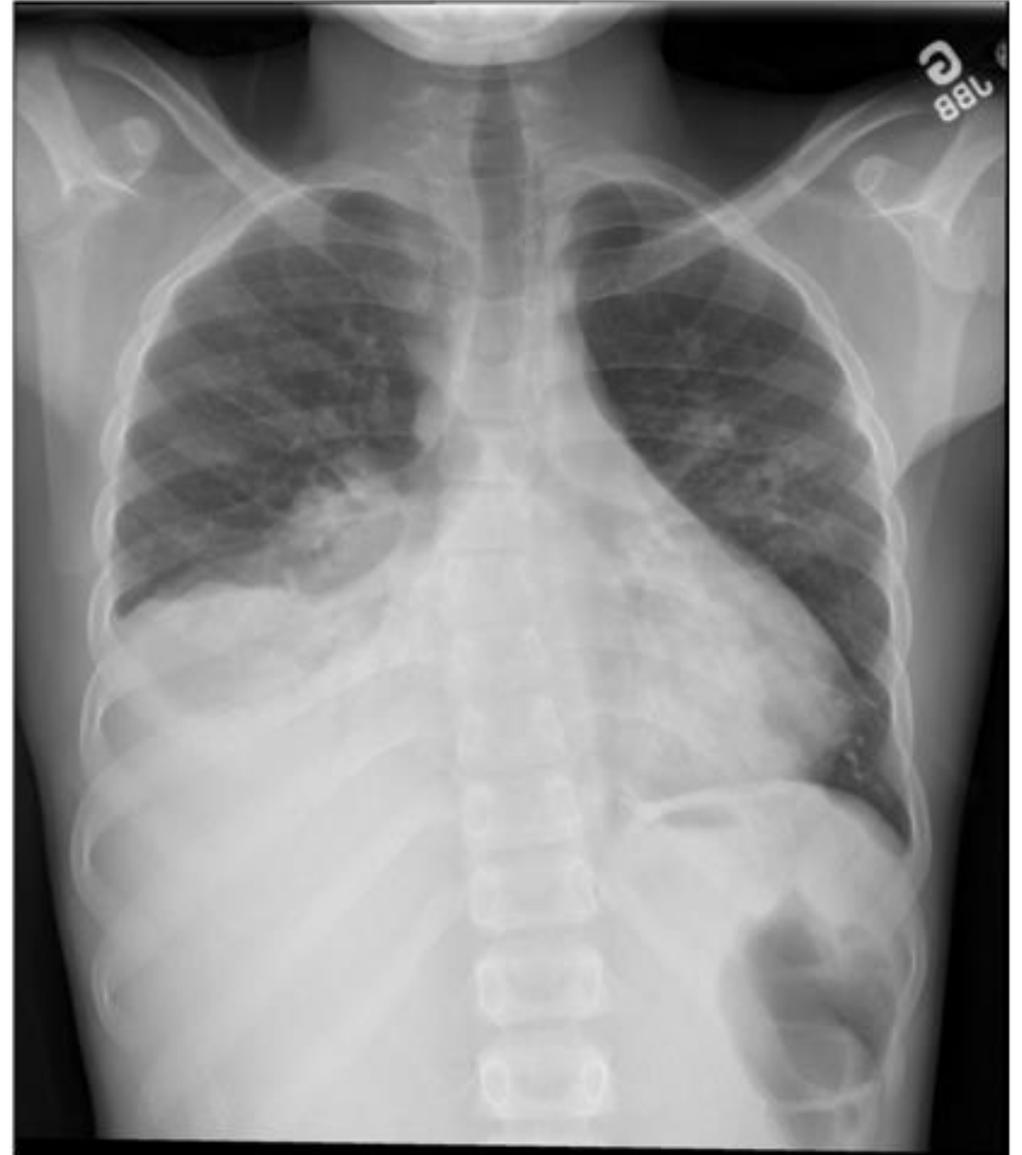


# L'atteinte vasculaire



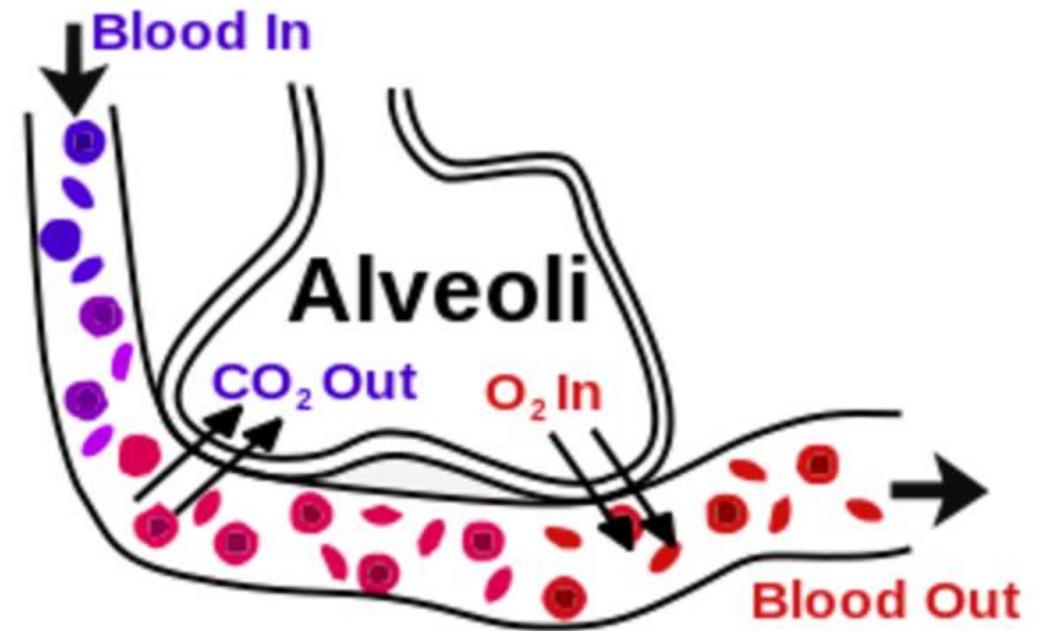
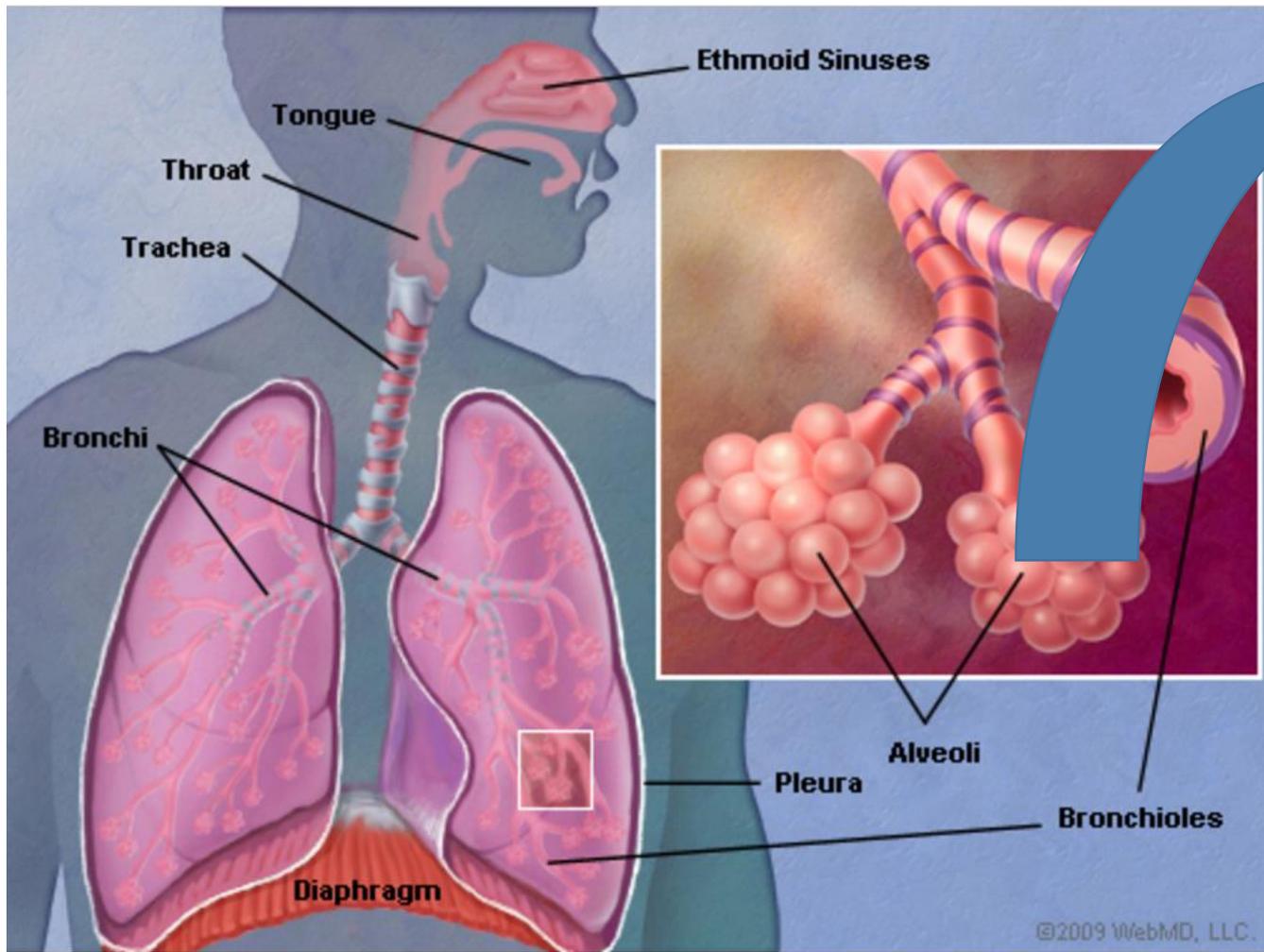
# Christian, 14 ans

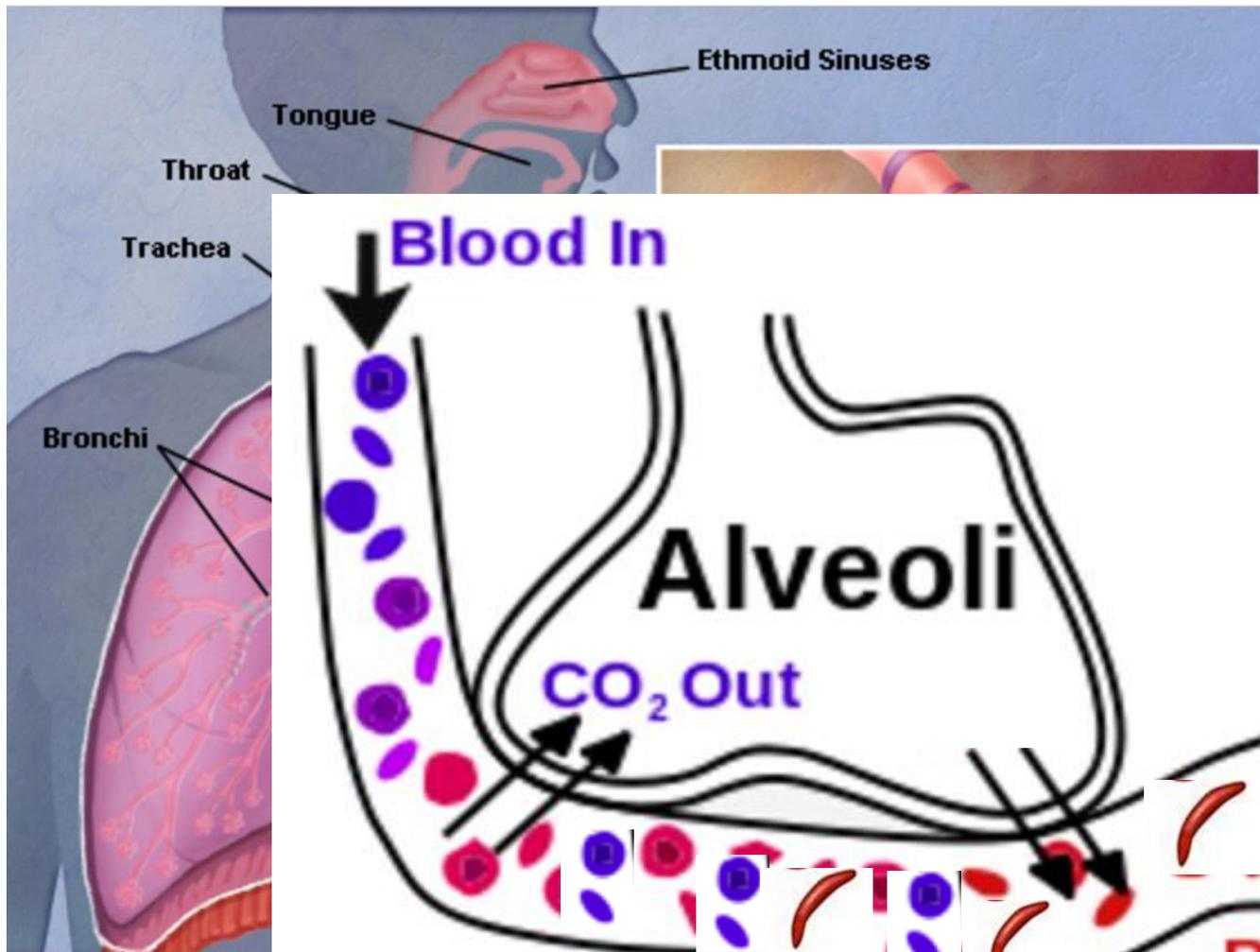
- SS
- Se plaint d'être très essouffé lorsqu'il marche dehors l'hiver
- Pattern hémolytique:
  - Hb de base 69
  - réticulocytes 294
  - LD et bili très augmentés
- Complication suivante:



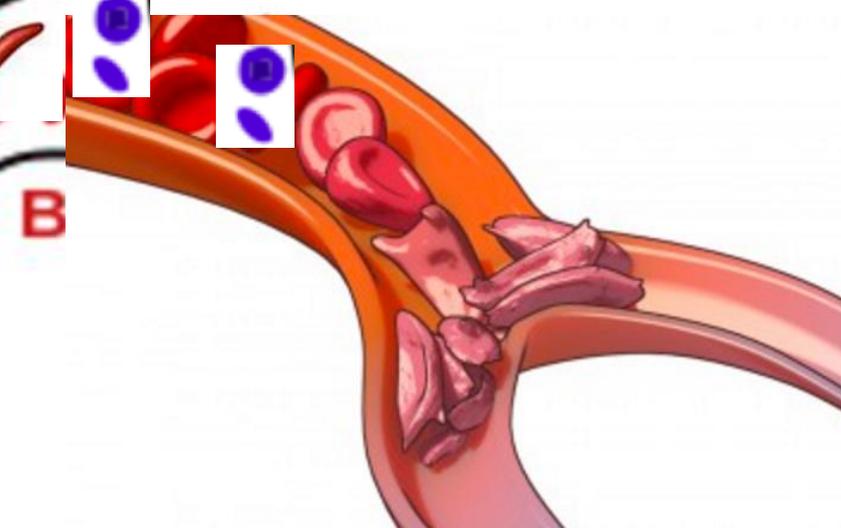
# L'asthme, l'hyperréactivité bronchique

- Asthme: désordre inflammatoire des voies aériennes caractérisé par:
  - cliniquement: essoufflement, sensation de serrement, respiration sifflante, toux, production de mucus
  - au laboratoire: obstruction variable au flot aérien et **hyperréactivité** des voies aériennes à certains stimulus endogènes ou exogènes (CTS guidelines 2012)
    - Diminution du débit d'air que l'on peut expirer en 1 sec (VEMS)
    - On peut tenter d'induire une obstruction: provocation métacholine, air froid
- Pathologie fréquente chez l'enfant
  - jusqu'à 20% de la population générale
- Beaucoup plus fréquente chez l'enfant atteint d'anémie falciforme





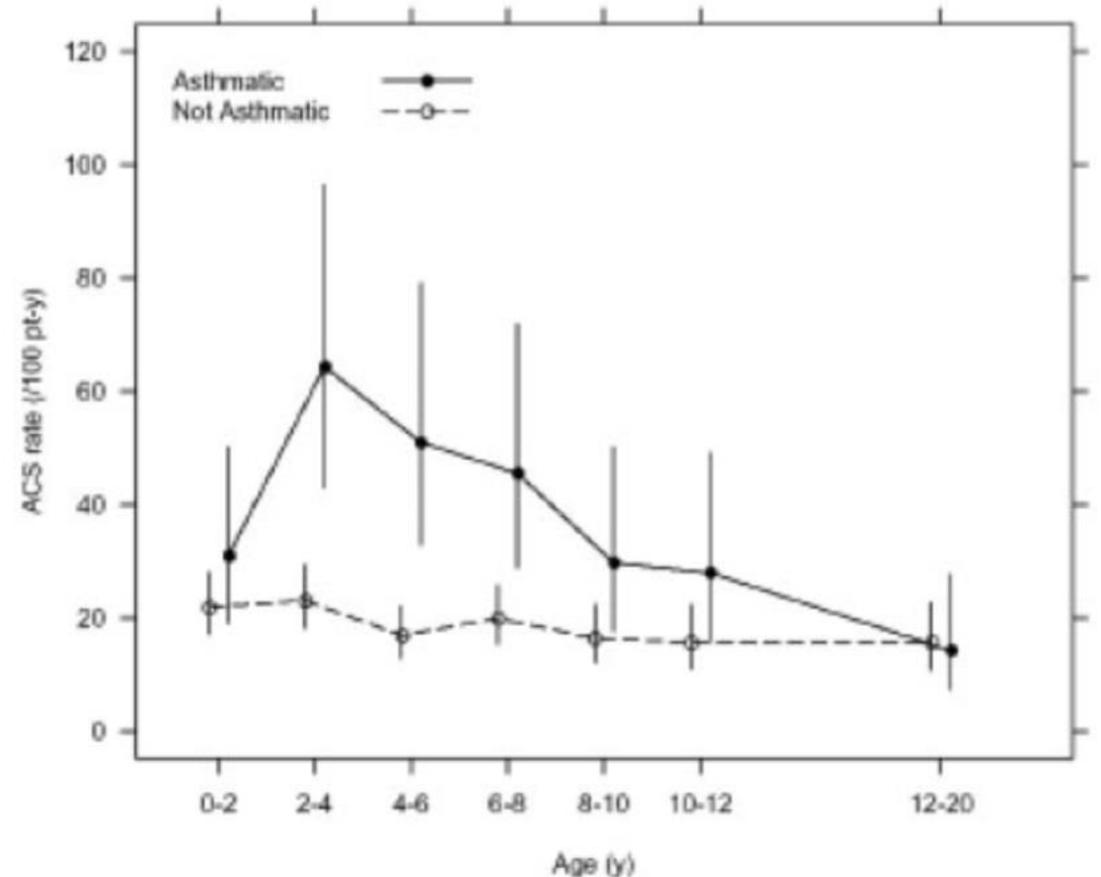
- Mismatch entre la ventilation et la perfusion
- Hypoxie tissulaire locale
- Falciformation



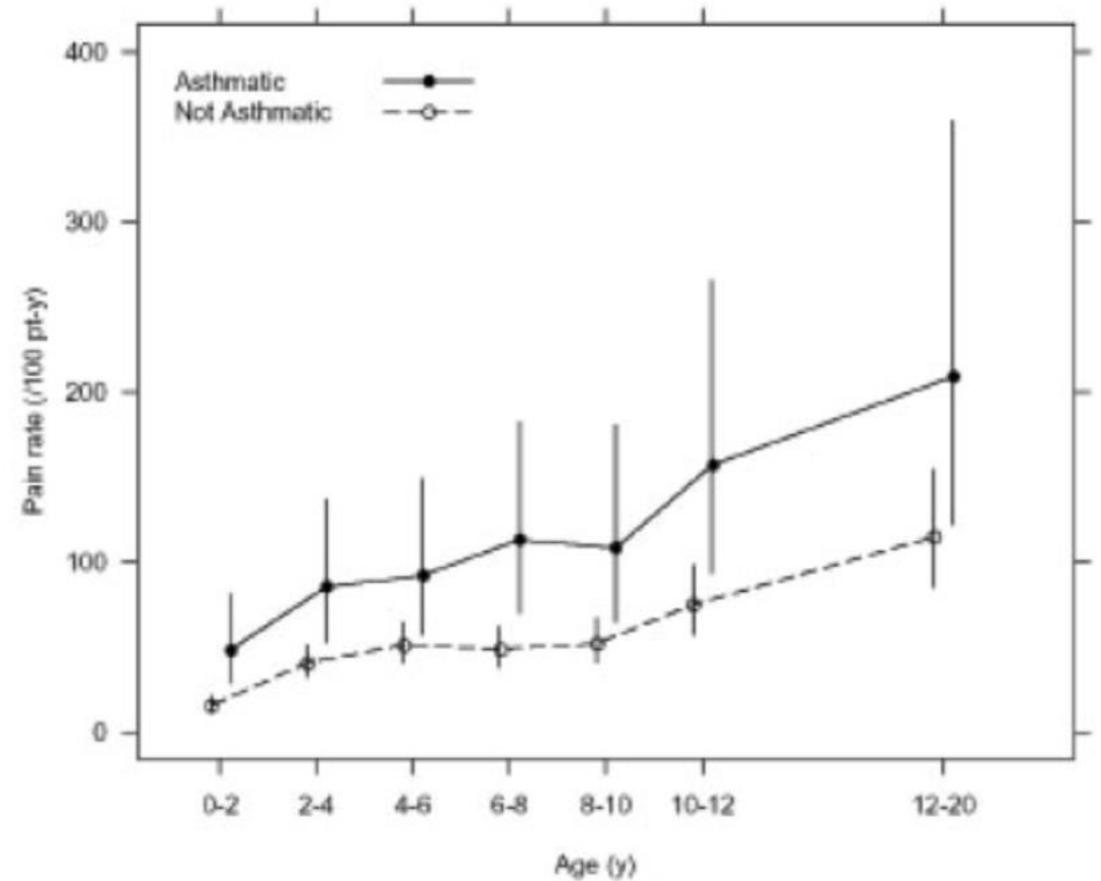
# Asthma is associated with acute chest syndrome and pain in children with sickle cell anemia

Jessica H. Boyd, Eric A. Macklin, Robert C. Strunk, and Michael R. DeBaun

- 291 patients, SS
- Suivi moyen 11 ans; 4062 patients-années
- 16,8% asthmatiques, par évaluation du médecin
- Asthmatiques ont presque 2x plus de syndromes thoraciques aigus, et étaient plus jeunes au 1er épisode



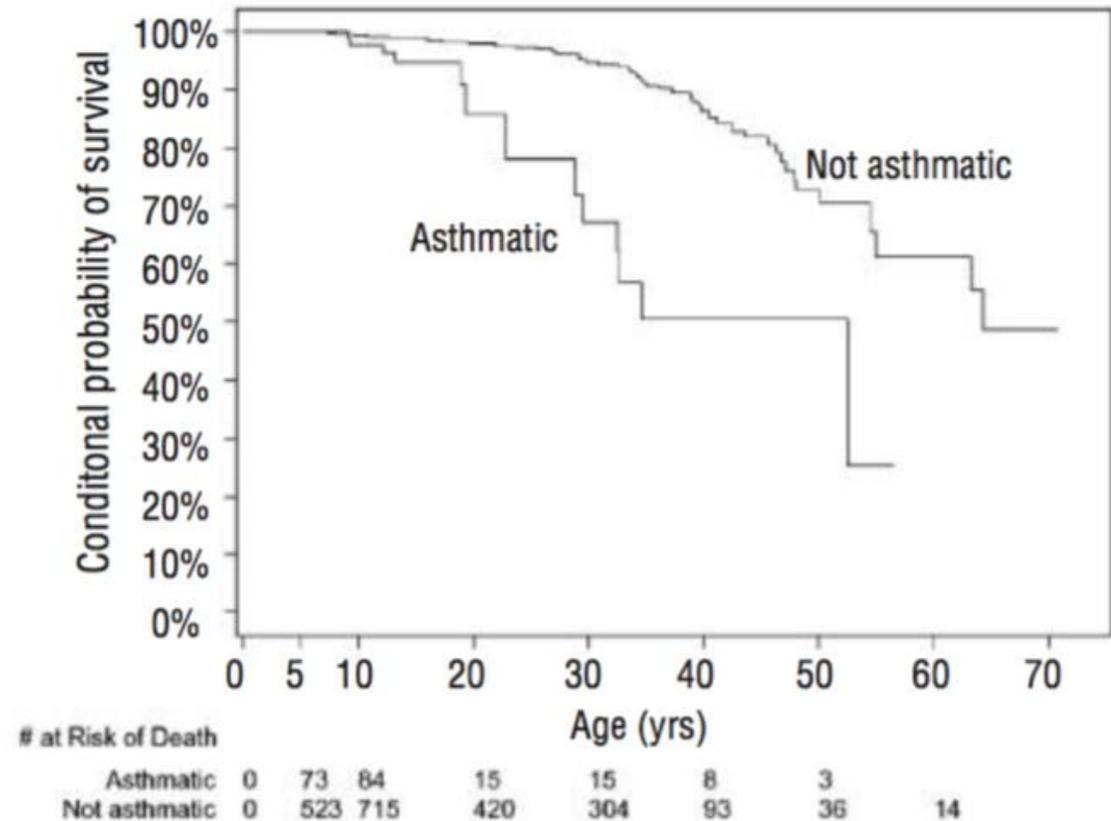
- Les asthmatiques avaient 2-3x plus de crises vaso-occlusives
- Ils recevaient également plus de transfusions



# Asthma is associated with Increased mortality in individuals with sickle cell anemia

Jessica H. Boyd, Eric A. Macklin, Robert C. Strunk, Michael R. DeBaun

- 1963 patients, SS
- Suivis 18 495 patients-années



# **Airway Hyperreactivity Is Frequent in Non-Asthmatic Children With Sickle Cell Disease**

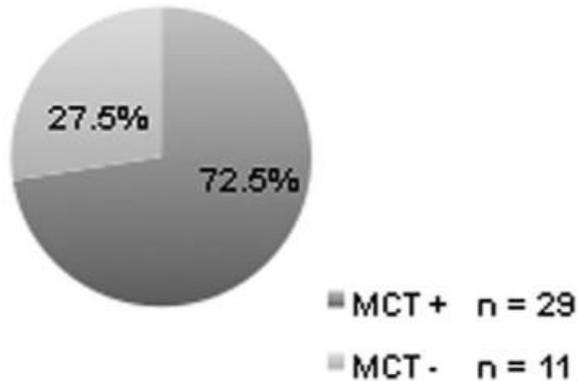
**Natalie R. Shilo, MD,<sup>1\*</sup> Aceel Alawadi, MD,<sup>1</sup> Alexandra Allard-Coutu, BSc,<sup>1</sup> Nancy Robitaille, MD,<sup>2</sup>  
Yves Pastore, MD, PhD,<sup>2</sup> Denis Bérubé, MD,<sup>3</sup> Sheila V. Jacob, MD,<sup>3</sup> Sharon Abish, MD,<sup>4</sup>  
Nurlan Dauletbaev, MD, PhD,<sup>1,5</sup> and Larry C. Lands, MD, PhD<sup>1,5</sup>**

# Hyperréactivité bronchique chez les enfants non asthmatiques avec anémie falciforme

- 40 patients SS, SC, S Bthal
- 8-18 ans
- Questionnaire standardisé ISAAC
- Épreuve à la métacholine

# Test de provocation à la métacholine

## Methacholine Challenge Results



- 72% des patients avaient un test positif à la métacholine
- 26 des 29 patients positifs entraient dans la catégorie de l'hyperréactivité bronchique modérée à sévère
- Seulement 9 / 29 avec un questionnaire positif

**TABLE 3—HbSS Sub-Group: Test Comparisons Between Hydroxyurea (HU) Positive and Negative Sub-Groups**

	HbSS HU+ (n = 11)	HbSS HU– (n = 16)	<i>P</i> -value
ISAAC+	1 (9.1%)	8 (50%)	<b>0.042</b>
ISAAC–	10 (90.9%)	8 (50%)	<b>0.042</b>
ISAAC+ (symptoms within 12 months)	1 (9.1%)	6 (75%)	1.00
FEV <sub>1</sub> % predicted, mean [±SD]	95.73 [±11.55]	88.88 [±8.81]	0.178
FEV <sub>1</sub> /FVC, median [IQR]	0.86 [0.07]	0.89 [0.06]	0.716
MCT status			
MCT+, n (%)	9 (81.8%)	10 (62.5%)	0.405
PC <sub>20</sub> , n, median [IQR]	9, 0.836 [0.963]	10, 0.287 [0.336]	<b>0.008</b>
MCT–, n (%)	2 (18.2%)	6 (37.5%)	0.405
WBC (cells × 10 <sup>9</sup> /L) <sup>1</sup> , median [IQR]	8.70 [6.26]	9.70 [4.78]	0.087
Hemoglobin (g/L) <sup>1</sup> , mean [±SD]	88.09 [±11.6]	88.87 [±13.9]	0.959
Platelets (×10 <sup>9</sup> /L) <sup>1</sup> , mean [±SD]	292.45 [±122.98]	364.54 [±80.93]	0.164
C-RP (mg/L) <sup>2</sup> , median [IQR]	2.35 [2.10]	2.60 [3.40]	0.484
EBC CysLTs pg/ml, median [IQR]	2.51 [23.41]	3.49 [2.27]	0.680
Urine CysLTs pg/mg creatinine, median [IQR]	969.33 [619.90]	1,424.44 [725.80]	0.212

HU, hydroxyurea; SD, standard deviation; MCT, methacholine challenge test; IQR, inter-quartile range; WBC, white blood cell count; C-RP, C-reactive protein; EBC, exhaled breath condensate; CysLT, cysteinyl leukotrienes.

<sup>1</sup>CBC results missing for one HbSS HU– MCT– subject due to lab issue.

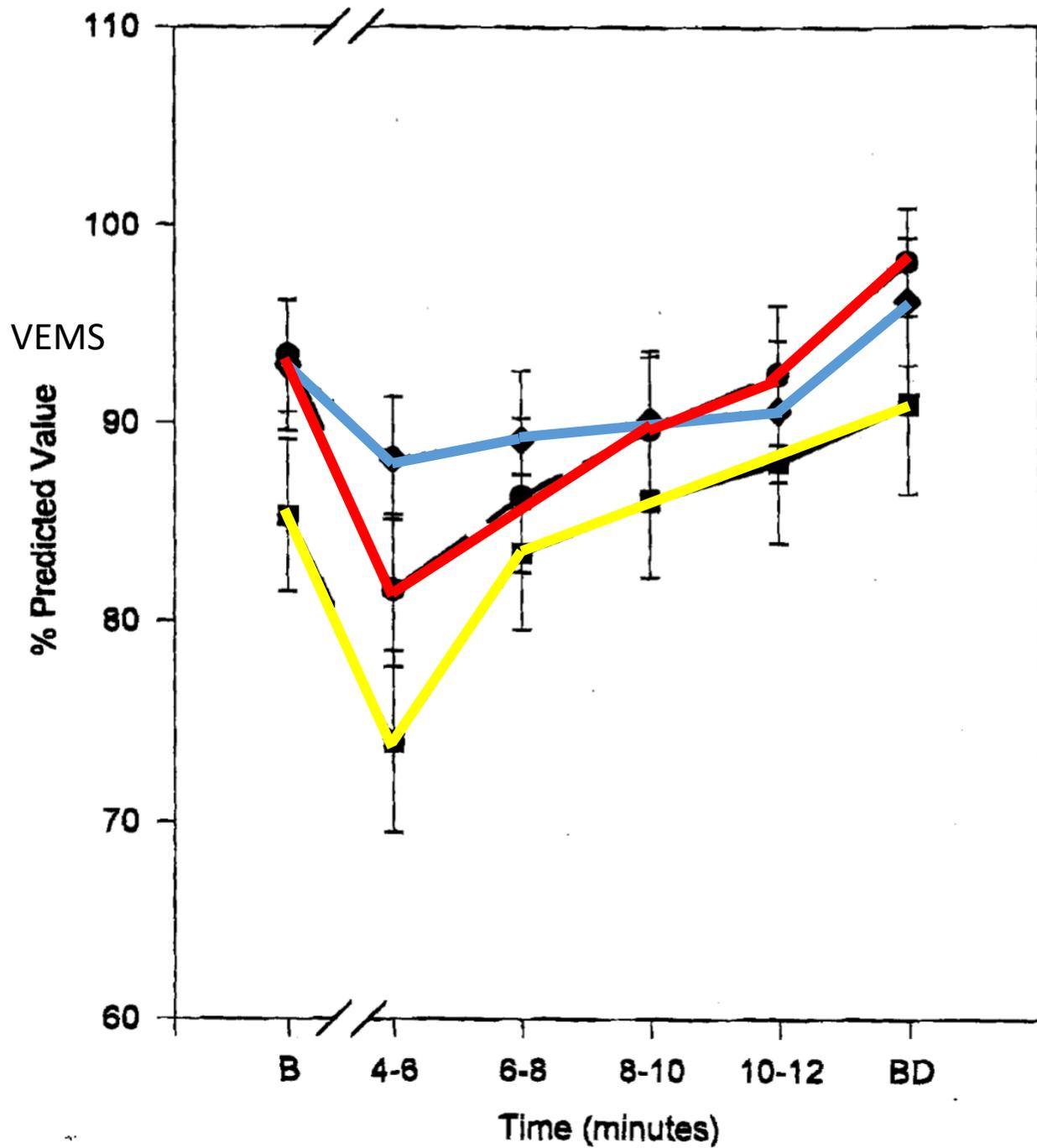
<sup>2</sup>C-RP level missing for one HbSS HU+ MCT+ subject.

*P*-values in bold highlight that these findings were statistically significant (*P* < 0.05).

# Airway hyperreactivity in children with sickle cell disease

*Mila A. Leong, MD, Carlton Dampier, MD, Laurie Varlotta, MD, and Julian L. Allen, MD*

- 18 enfants avec anémie falciforme et histoire d'asthme
- 22 enfants avec anémie falciforme SANS histoire d'asthme
- 10 enfants (frères et soeurs) sans AF ni asthme
- 8 minutes de respiration d'air froid entre -18 et -20 degrés Celcius (dont 4 minutes en hyperventilation maximale)
- Tests de fonction pulmonaire sériés ensuite pour vérifier le Volume Expiré Maximal par Seconde (VEMS); une diminution > 10% est considéré comme de l'hyperréactivité bronchique



- Losanges: contrôles
- Cercles : AF sans asthme
- Carrés: AF et asthme

- Au total, 73% des patients avec anémie falciforme présentent de l'hyperréactivité bronchique
- Parmi ceux qui n'ont pas les symptômes d'hyperréactivité bronchique, 64% ont eu un résultat positif au test de provocation à l'air froid

# Que doit-on observer?

- Épisodes de respiration sifflante
- Essoufflement
- Toux sèche à l'exercice ou après l'exercice (rires)
- Toux sèche la nuit, toux hors des épisodes d'IVRS (sans rhume)
- Antécédents familiaux d'asthme, de rhinite allergique, d'eczéma augmentent le risque d'être atteint d'asthme

# Prise en charge et traitement des exacerbations asthmatiques

- Les symptômes suggestifs d'asthme doivent être évalués attentivement
  - Tests de fonction pulmonaire, métacholine
- L'asthme doit être traité « agressivement »
- Traitements classiques de l'asthme:
  - Ventolin
  - Corticostéroïde inhalé
  - Anti-leukotriènes (Singulair)
  - Corticostéroïde systémique lors exacerbations aiguës (!): risque augmenté de crise vaso-occlusive

# Questions qui demeurent

- Quelle est la prise en charge optimale?
  - Place de l'Hydrea?
    - Besoin d'études prospectives de l'impact de l'Hydrea sur la fonction pulmonaire, les marqueurs d'inflammation (dont le NO) et la réponse à la métacholine
- Certains auteurs préconisent de faire les tests de fonction pulmonaire de routine (peut-être particulièrement pour les patients SS et Sbthal), et en cas de pattern obstructif, de considérer l'Hydroxyurée pour le contrôle de l'hémolyse
- La prise en charge précoce de l'hyperréactivité bronchique peut-elle prévenir ou retarder la progression de l'atteinte pulmonaire chronique?

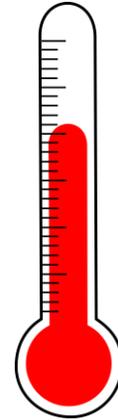
# **Pulmonary Function and Airway Hyperresponsiveness in Adults with Sickle Cell Disease**

**Nazan Sen · Ilknur Kozanoglu · Meltem Karatasli ·  
Hilal Ermis · Can Boga · Fusun Oner Eyuboglu**

- 31 adultes SS et Sbthal de 18-44 ans
- Aucun symptôme asthmatique
- Tests de fonction pulmonaire, diffusion, provocation à la métacholine
- Pattern restrictif: 48%, obstructif : 13%, les 2: 19%
- 48% avaient un test positif à la métacholine
- Plus le test à la métacholine était positif, plus les patients avaient présenté d'épisodes de syndromes thoraciques aigus

# Syndrome thoracique aigu

- Nouvelle infiltrat/ consolidation affectant un segment pulmonaire à la radiographie
- Accompagné de symptômes :
  - Fièvre
  - Douleur thoracique
  - Toux
  - Tachypnée (respiration rapide)
  - Wheezing (respiration sifflante)
  - Hypoxémie
- 2ième cause d'hospitalisation après crise vaso-occlusive
- Facteur de risque pour une mortalité précoce





# Syndrome thoracique aigu

- Éliminer l'embolie pulmonaire
- Risque post opératoire
- Prévention et traitements
  - Éviter le tabagisme et l'exposition environnementale au tabac
  - Prise en charge de l'asthme
  - Hydrea
  - Exercices de physiothérapie respiratoire
  - Transfusion

# Que se passe-t-il en avançant vers l'âge adulte?

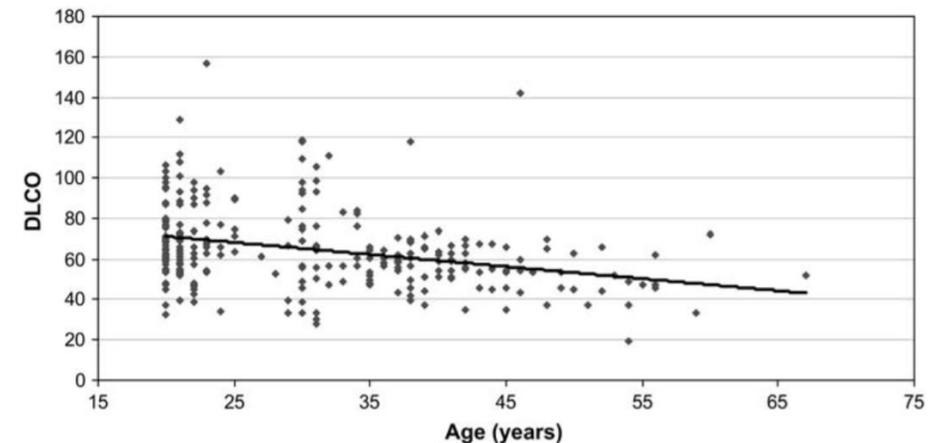
- Il semble que l'anémie falciforme est associée à l'inflammation chronique qui peut initialement affecter les petites voies aériennes entraînant le développement d'un état obstructif, et plus tard progresser vers la fibrose et la maladie restrictive.

# Abnormal Pulmonary Function in Adults with Sickle Cell Anemia

Elizabeth S. Klings, Diego F. Wyszynski, Vikki G. Nolan, and Martin H. Steinberg

Pulmonary Center, Department of Medicine, Boston Comprehensive Sickle Cell Center, Boston University School of Medicine and School of Public Health, Boston, Massachusetts

- 310 adultes, SS (cohorte CSSCD, > 18 ans), avant Hydrea
- Âge moyen 30 +/- 10 ans (20-67 ans)
- Fonction pulmonaire est anormale chez 90% (279/310) adultes avec AF SS
- Restrictif: 74%
- Diminution isolée capacité diffusion: 13%
- Obstructif avec ou sans restrictif : 3%



# Maxime, 3 ans



- Anémie falciforme SS
- Ronfle fort, toutes les nuits, s'arrête parfois de respirer pendant quelques secondes
- Hospitalisé à plusieurs reprises pour des épisodes douloureux (dont dactylite), ainsi qu'une séquestration splénique
- Enregistrement nocturne de la saturation en oxygène très anormal: pneumologue recommande adénoïdectomie et amygdalectomie urgente en < 3 semaines

# Apnée du sommeil/ hypoxémie nocturne

- Fréquente chez l'enfant avec anémie falciforme (10-20%), jusqu'à 41% si on considère les cas légers
  - Hypertrophie adénoïdienne et amygdalienne contribue
- Se retrouve aussi chez l'adulte (AF: 50% de cas légers-modérés)
  - Facteurs de risque: obésité et utilisation chronique des narcotiques
- Se manifeste parfois par des ronflements forts, persistents, associés avec des pauses respiratoires; difficulté de se réveiller le matin, somnolence diurne, céphalées, énurésie
- Entraîne une hypoxémie qui contribue à la falciformation et aux phénomènes vaso-occlusifs (douleur, STA, ischémie cérébrale (?), anomalies cardiaques, priapisme (?))

# Un continuum?

- Facteurs protecteurs:
  - Hydroxyurée
  - (Transfusions)

Enfant

Adulte

- Anomalies obstructives
  - Inflammation chronique
- Hyperréactivité bronchique (60-70%)
  - Épreuve à la métacholine
  - Provocation à l'air froid
  - Réponse au Ventolin

- Anomalies restrictives (35%-74%)
- Anomalies de la capacité de diffusion
- Fibrose pulmonaire

- Facteurs aggravants:
  - Syndromes thoraciques aigus
  - (Apnée du sommeil / hypoxémie)



**KEEP  
CALM**

**AND**

**SUPPORT**

**SICKLE CELL AWARENESS**

- Merci!
- Questions et commentaires?