

Thalassémies et Syndromes drépanocytaires

DES hématologie 06.04.2021

Anoosha Habibi,

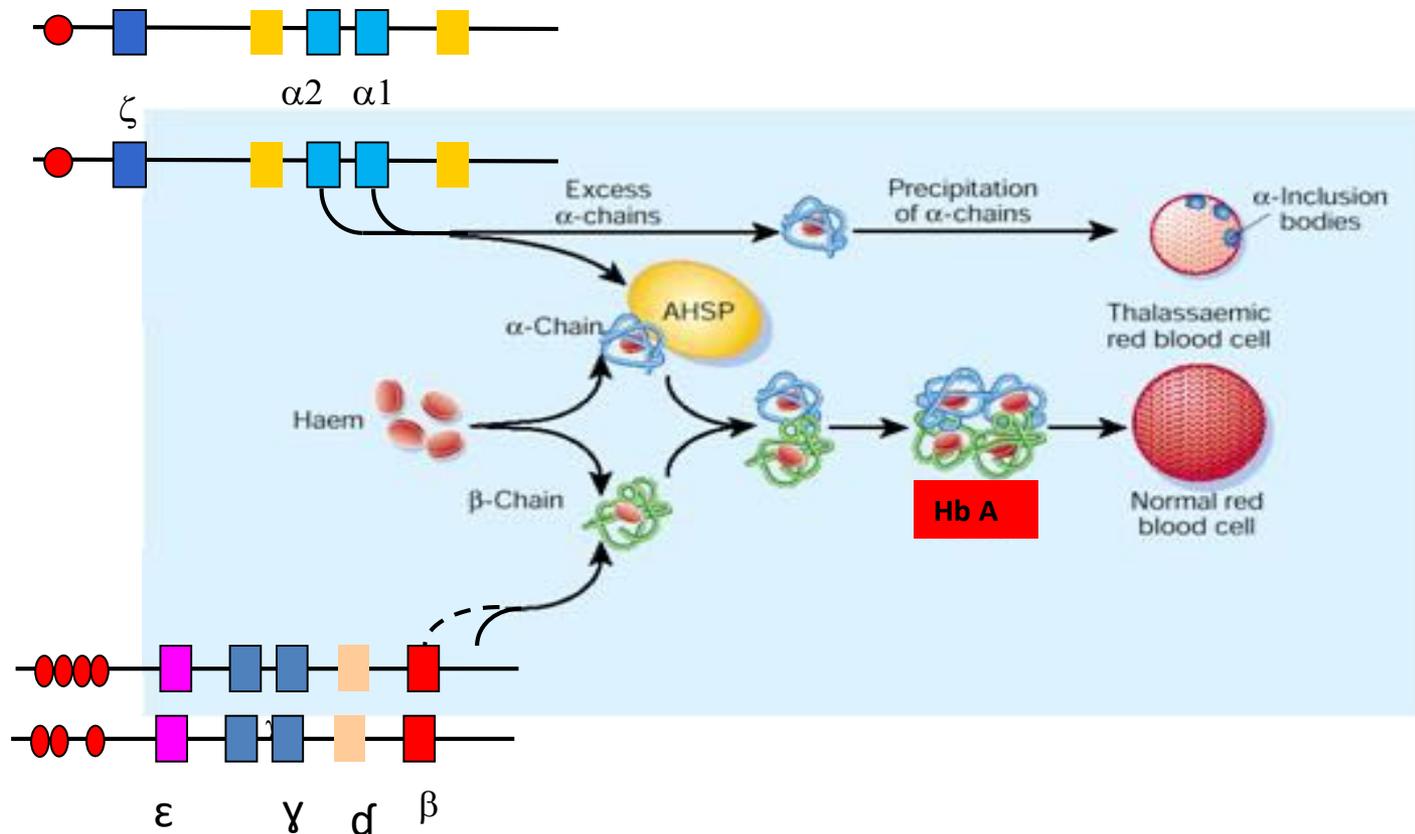
Centre de référence des Syndromes drépanocytaires Majeurs

Unité des Maladies génétiques du Globule rouge

Hôpital Henri Mondor – Albert Chenevier , AP-HP

L'Hémoglobine

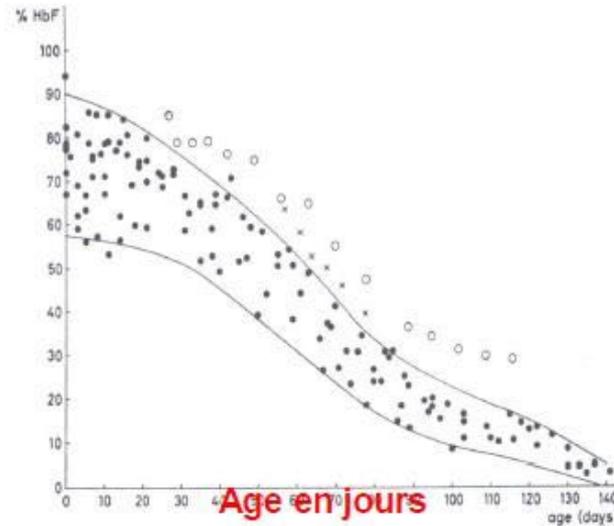
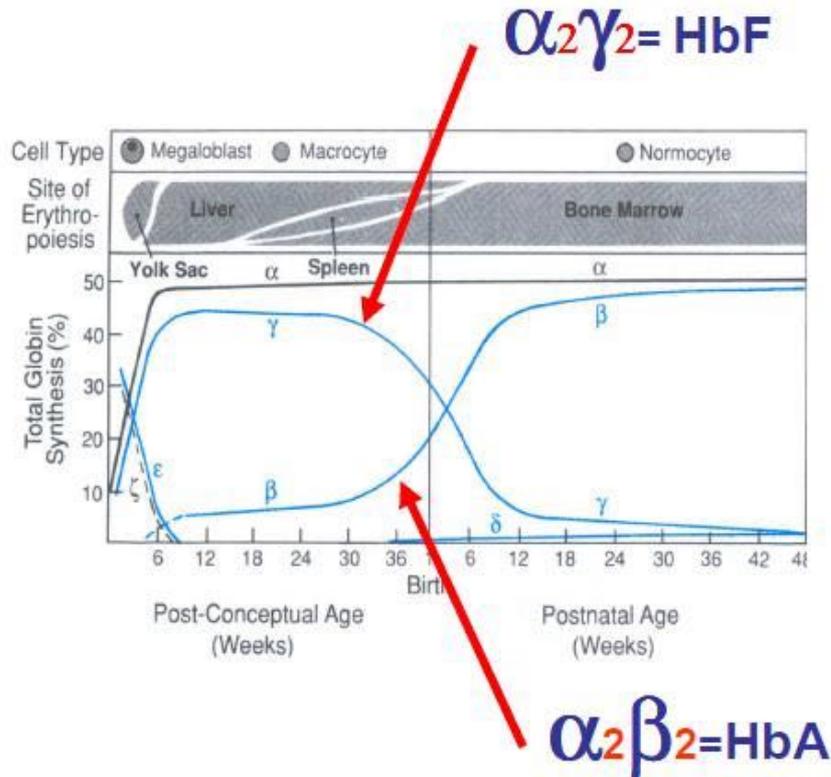
4 genes α ($\alpha 1$ et $\alpha 2$) sur les chr 16, et gène ζ
2 gene β sur les chr 11, et gènes ϵ et γ



Types d'hémoglobine

Hb	Composition	profil adulte %
HbA	$\alpha_2\beta_2$	96%
HbF	$\alpha_2\gamma_2$	<1%
HbA2	$\alpha_2\delta_2$	2.1-3.1%
Hb Bart's	γ_4	
HbH	β_4	

Passage de l'HbF(foetale) à l'HbA(Adulte)



Appendix 20. Relative concentration of hemoglobin F in infants and its variation with age.

The region between the curved lines contains 120 observations in 17 normal children. (From Garby L, Sjolín S: Development of erythropoiesis. Acta Paediatr 1962; 51:245.)

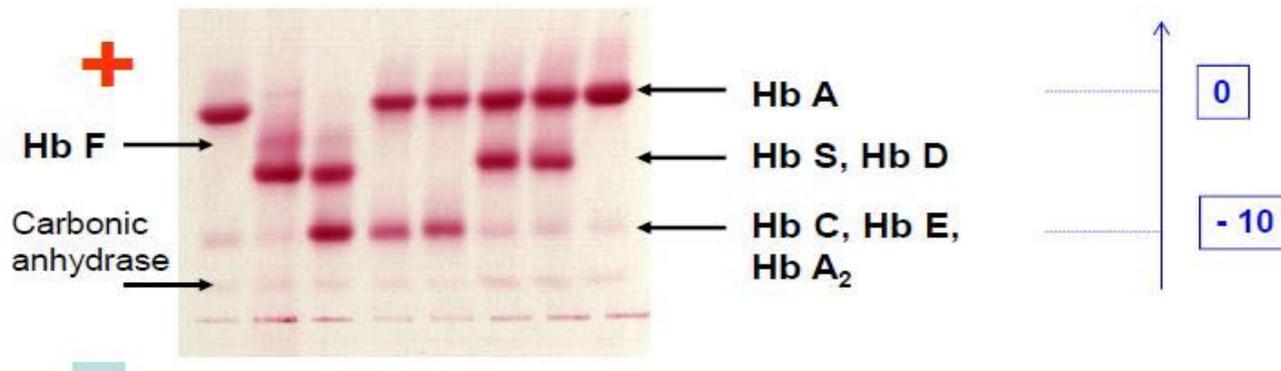
Diagnostic d'une hémoglobinopathie

- **Dépistage** des anomalies par **Electrophorèse à PH alcalin** mais ne permet pas de quantifier l'HbF et l'HbA2 ni les fractions d'hémoglobine anormale ou de toutes les différencier.
- **Confirmation** et dosage par chromatographie liquide haute performance CLHP.
- Détermination des mutations par séquençage en biologie moléculaire

Toujours associer une NFS, un bilan martial et un dosage de B12 et B9

Electrophorèse de l'hémoglobine

- À pH 8.5 la molécule d'Hb (chargé négativement) migre vers l'anode.
- Tout autre Hbs ayant même charge a une migration identique.
- La résolution de cette technique est limitée car il n'est pas possible de séparer l'HbS d'autres Hbs anormales comme HbD Punjab ou HbD Korle Bu



Les valeurs Borderline de l'HbA2

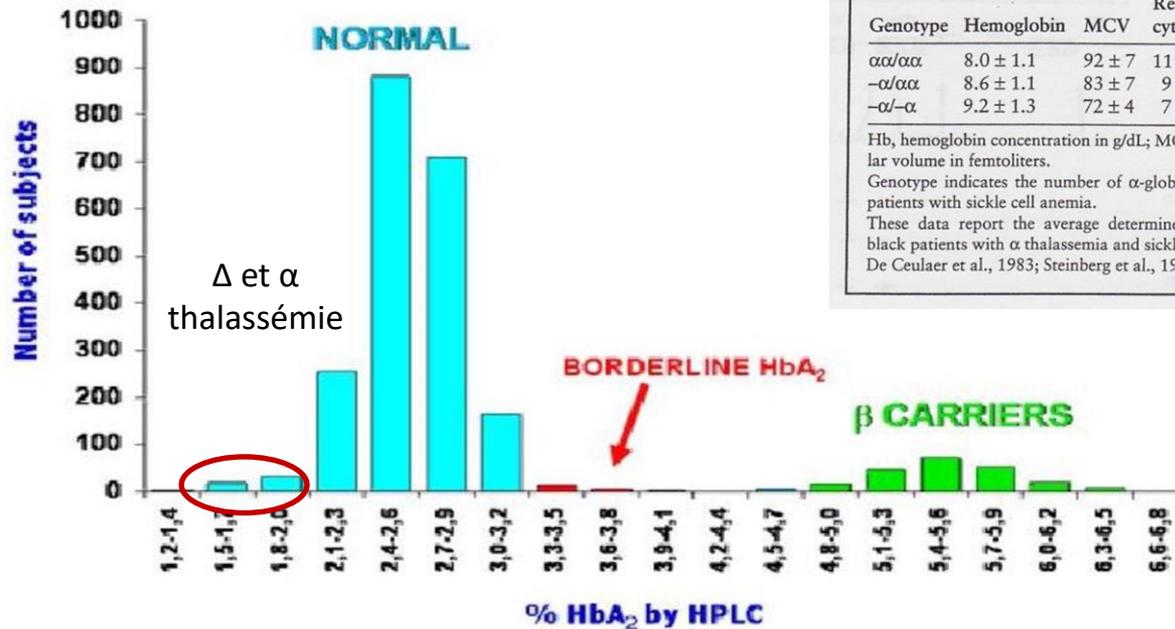


Table 26.5. Hematologic Features of Sickle Cell Anemia with α Thalassemia

Genotype	Hemoglobin	MCV	Reticulo- cytes (%)	HbA ₂ (%)
$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	8.0 ± 1.1	92 ± 7	11 ± 6	2.8 ± 0.4
$-\alpha/\alpha\alpha$	8.6 ± 1.1	83 ± 7	9 ± 6	3.3 ± 0.6
$-\alpha/-\alpha$	9.2 ± 1.3	72 ± 4	7 ± 5	3.8 ± 4

Hb, hemoglobin concentration in g/dL; MCV, mean corpuscular volume in femtoliters.

Genotype indicates the number of α -globin genes present in patients with sickle cell anemia.

These data report the average determined from studies of black patients with α thalassemia and sickle cell anemia (from De Ceulaer et al., 1983; Steinberg et al., 1984).

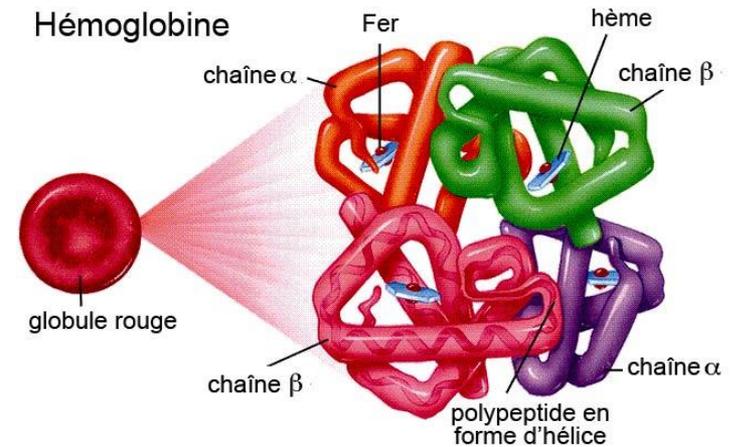
Maladies héréditaires d'Hémoglobine

— ANOMALIES DE SYNTHÈSE DE L'Hb:

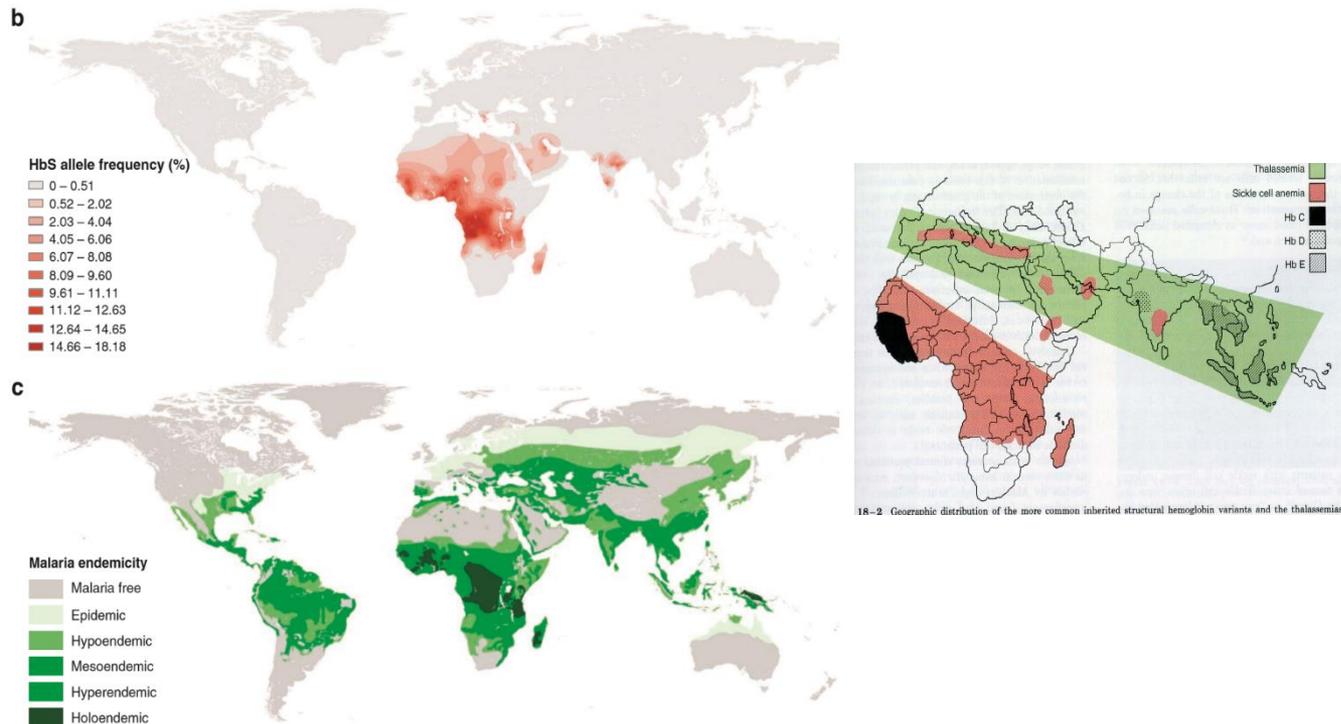
- α ou β -THALASSÉMIE

— ANOMALIES STRUCTURELLES DE L'Hb:

- DRÉPANOCYTOSE



Paludisme et les hémoglobinopathies



18-2 Geographic distribution of the more common inherited structural hemoglobin variants and the thalassemias.

Global distribution of the sickle cell gene. (a) Distribution of the data points. Red dots represent the presence and blue dots

Syndromes thalassémiques

- Groupe hétérogène, de maladies génétiques de transmission **autosomique récessive**.

Maladies génétiques les plus répandues au monde.

Plus de 200 mutations/délétions répertoriées, de gravité variable..

- Insuffisance de production d'une chaîne de globine
- Les plus fréquentes: alpha thalassémie (chaîne α), beta thalassémie (chaîne β) mais aussi $\beta\delta$ thalassémies etc...
- C'est le déséquilibre du ratio chaînes α / chaînes non α qui génère la maladie car toxicité des chaînes α libres sur la membrane érythrocytaire, avec induction d'une hémolyse.
- Très fréquentes en Asie, moyen Orient, bassin méditerranéen.

Syndromes thalassémiques

- La définition de la gravité des thalassémies est **CLINIQUE**

Elles sont MINEURES, INTERMEDIAIRES ou MAJEURES

avec une nouvelle classification récente selon les besoins transfusionnels:
besoins transfusionnels mensuels / ou irréguliers et modestes.

- Certains patients présentant une thalassémie intermédiaire peuvent au cours de leur vie **changer de phénotype** et nécessiter des transfusions régulières et dc présenter une thalassémie majeure.

Diagnostic d'une thalassémie

- Contexte familial
- Anémie microcytaire régénérative
- Evoqué sur l'électrophorèse de l'hémoglobine devant un taux d'hémoglobine A2 normal ou **diminué** (alpha thalassémies) ou **augmenté** (béta thalassémies)
- Confirmé par la recherche des mutations (type et nombre) en biologie moléculaire par séquençage du gène.

- Autres causes de **DIMINUTION** de l'hbA2: carence en fer +++, delta thalassémie, grossesse, carence en folates
- Autres causes d' **AUGMENTATION** de l'HbA2: traitements anti-retroviraux, hépatites B et C, hyperthyroïdie, dysérythropoïèses, carence en B12 et trisomie 21

THALASSEMIES

- **Alpha thalassémie**

- **Délétion 1,2,3,4 gènes α**
- **4 gènes: hydrops foetalis: letal**
- **3 gènes: hémoglobinose H**
8-11g Hb, VGM=50-70
HbA=50-70%; HbA2 diminuée;
HbH =5-30%
- **2 gènes: alpha thal mineure**
Hb normale, pseudopolyglobulie microcytaire, El Hb normale ou dim A2
- **1 gène : alpha thal silencieuse**
Nfs et El Hb normale

- **Beta thalassémie**

- Mutation (plus de 200 possibles) de un ou des deux gènes béta
- **Mutation majeures 2 gènes: beta thalassémie majeure**
avec synthèse résiduelle (β^+) ou non (β^0) d'hémoglobine A normale.
Hb 4-7 g, VGM 60-70
HbA=0 à 40%, HbF= 50-95%, HbA2= 3-7%
- **Mutations mineures 2 gènes: beta thalassémies intermédiaires**
Hb=7-12g, VGM idem
HbA=40%, HbF=50%, HbA2=3-7%
- **Mutation 1 gène: beta thal mineure: hb normale, microcytose**

Béta thalassémies: Physiopathologie

- Déséquilibre de production entre les chaînes α et β avec excès de chaînes α libres qui forment des agrégats toxiques (corps de Heinz) pour les erythroblastes induisant une **erythropoïèse inefficace+++**

Le ratio α /non α est mieux corrélé avec la sévérité des thalassémies que le type de mutation..

- Augmentation de la phagocytose médullaire par les macrophages.
- Réponse en EPO à l'anémie altérée chez les sujets béta thalassémiques.
- Hypererythropoïèse dans les espaces médullaires avec déformations osseuses et extra médullaires avec masses parenchymateuses.
- **Surcharge martiale** secondaire à l'hyperabsorption de fer au niveau digestif et aux transfusions répétées.

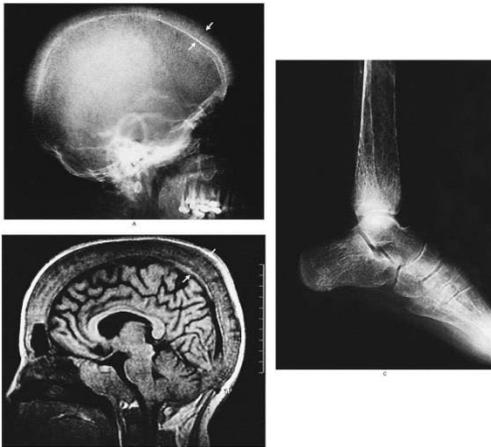
β thalassémie majeure

Déficit en chaînes β partiel ou total

↓
Excès de chaînes α

ANEMIE
ET \sphericalangle APPORT O_2 AUX TISSUS

Altérations cellulaires
et membranaires



ise

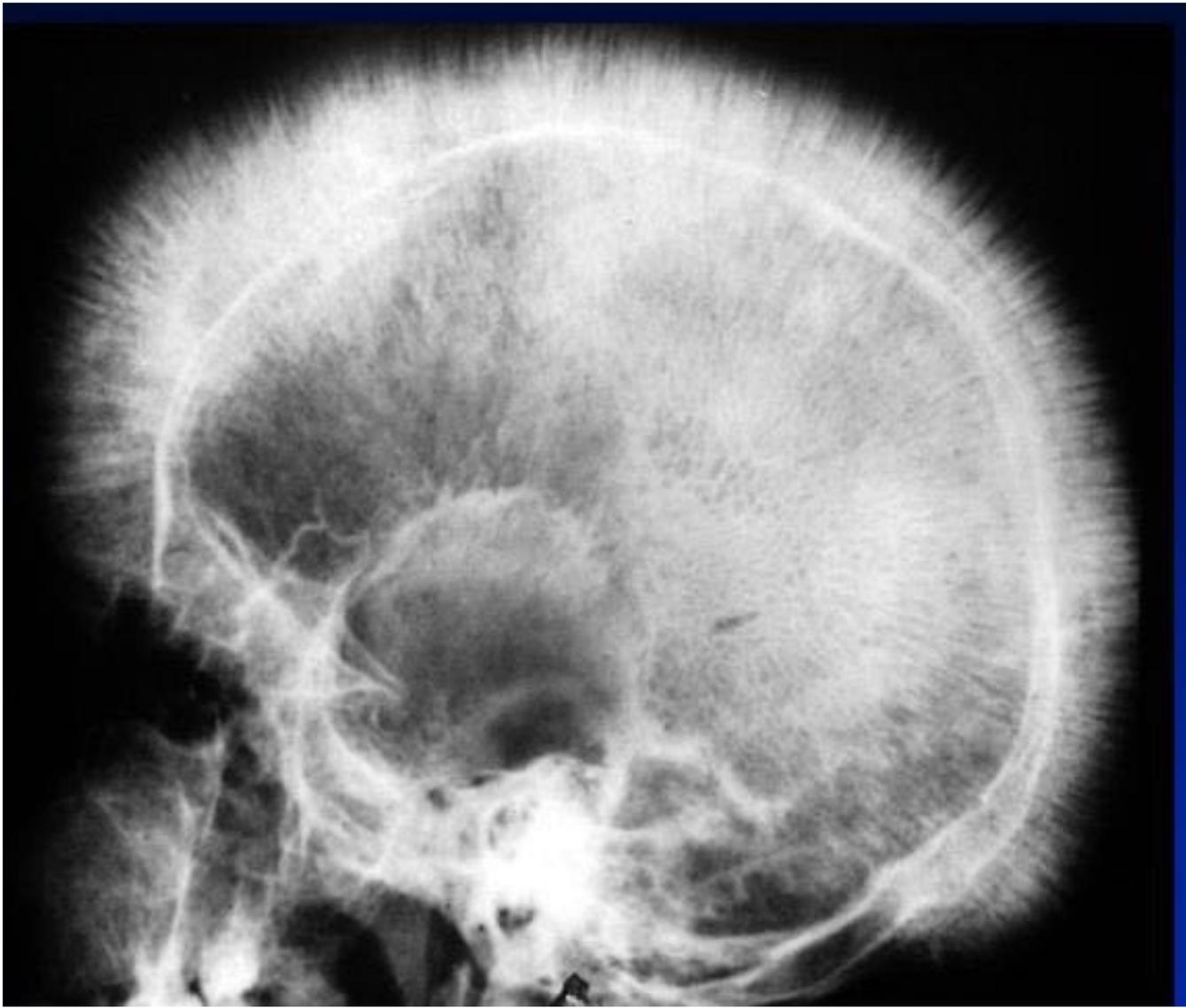
Transfusions



Anomalies squelettiques
(Ostéopénie, déformations)

Hyperabsorption de fer

SURCHARGE EN FER



Patient n°4 (57ans). E- β 0 cd26 (G>A); IVS-I-1(G>T)

Splénectomie. HTAP. Transfusion-dépendante depuis 2008 (46ans):

- Foyers d'hématopoïèse extra médullaire à l'origine d'un **syndrome restrictif sévère (volumineuse masse médiastinale extra-médullaire)**
- Programme de transfusion pour suppression d'érythropoïèse (3 semaines: objectif d'Hb>10.5-11gr/dL) + radiothérapie.
- Myélotoxicité HYDROXYUREE++



Patient n°3 (49ans). E-β0 cd26(G>A);cd17(A>T)

- **Splénectomie** à l'âge enfance
- Hématopoïèse extra-médullaire latéro-thoracique bilatérale (masses médiastinales postérieures arrondie) **compliquée d'un hémithorax D spontané (46ans)**



Take home messages

- Foyers d'hématopoïèse, risque thrombotique et hémochromatose (cardiaque+++)!
- Carence vitamine B9!
- Interrogatoire et examen clinique: symptomatologie fréquente (dyspnée, douleur)!
- Travail pluridisciplinaire: cardiologues, pneumologues, radiothérapeutes, endocrinologues, neurologiques,...!
- Psychologue +++

Statut génétique	Tableau clinique	Diagnostic biologique		
		NFS	Etude de l'Hb	Remarques
β -thalassémies hétérozygotes	Asymptomatique => conseil génétique	Microcytose isolée ou pseudopolyglobulie microcytaire hypochrome ou, plus rarement, légère anémie microcytaire	- \uparrow HbA ₂ (4 à 5 %) - \uparrow HbF associée (2 à 7 %) dans 30 à 50 % des cas <i>Remarque:</i> Taux d'HbA ₂ et F dépendant du type d'anomalie génétique en cause	Causes susceptibles d'abaisser le taux d'HbA ₂ et de masquer une β -thalassémie mineure : - carence en fer -> renouveler l'étude de l'Hb si la microcytose persiste après avoir corrigé la carence martiale ; - grossesse : devant une NFS évocatrice, il est recommandé de faire une étude de l'Hb chez le conjoint ; - période néonatale : pendant cette période, le taux d'HbA ₂ est bas et le diagnostic n'est pas possible ; - plus rarement : δ -thalassémie associée en cis ou en trans diminuant le taux d'HbA ₂ ; - carence en folates.
β -thalassémies intermédiaires	Définition clinique : expression plus sévère que celle d'une thalassémie mineure sans toutefois atteindre celle d'une thalassémie majeure => transfusions sanguines exceptionnelles => conseil génétique	Anémie microcytaire (Hb entre 6 et 9 g/dl)	- \uparrow HbF - \uparrow HbA ₂ - HbA absente ou \downarrow <i>Remarque:</i> Taux variables en fonction du type d'anomalies moléculaires en cause -> doit être complétée par des techniques de biologie moléculaire qui précisent la nature des anomalies et permettent de rechercher une α -thalassémie associée.	Sur le plan moléculaire, on retrouve : - homozygoties ou hétérozygoties composites pour des thalassémies peu graves (exemple : HbE/ β -thalassémie) ; - thalassémie majeure dont l'expression est atténuée par une autre anomalie (exemple : synthèse élevée d'HbF) ; - association aggravant une atteinte hétérozygote (exemple : triplcation α aggravant une β -thalassémie) ; - association thalassémie/Hb instable.
β -thalassémies majeures	Anémie apparaissant au cours des premiers mois de vie -> évolution fatale en l'absence de transfusions sanguines	Anémie microcytaire hypochrome (Hb < 7 g/dl)	- $\uparrow\uparrow$ HbF - HbA ₂ normale ou \uparrow - HbA : absente dans les β^0 -thalassémies, $\downarrow\downarrow$ dans les β^+ -thalassémies.	

Béta thalassémies intermédiaires

- **C'est l'importance de l'anémie et des besoins transfusionnels qui différencient les béta thalassémiques majeurs et intermédiaires**
- **Le phénotype dépend du type de mutations, de la quantité de chaînes α , taux de production de chaînes gamma capables de s'apparier avec les chaînes α**
- Phénotype moins sévère si alpha thalassémie associée, plus sévère si triplication alpha.
- Anémie hémolytique modérée pouvant s'aggraver ds certaines circonstances (infection, grossesse etc)
- Risque accru de thrombose, ostéoporose, HTAP, ulcères de jambe.
- Hématopoïèse extramédullaire
- Surcharge en fer possible+++ mais ferritine sous estime la surcharge en fer hépatique ds les thalassémies intermédiaires.

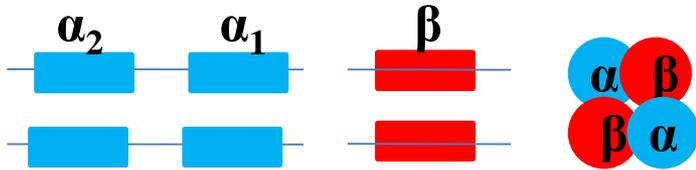
Alpha thalassémies: Physiopathologie

- Alpha thalassémies: moins connue

Dans l'hémoglobinoses H, formation de tétramères beta qui précipite ds les GR et induisent une hémolyse.

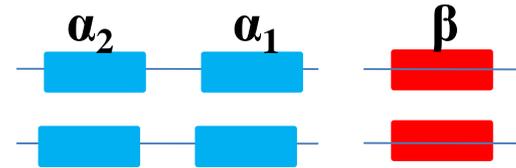
Précipitation aussi des chaînes béta libres avec excès d'apoptose et érythropoïèse inefficace mais moins évident que ds la beta thalassémie.

Normal



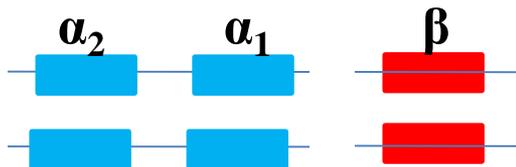
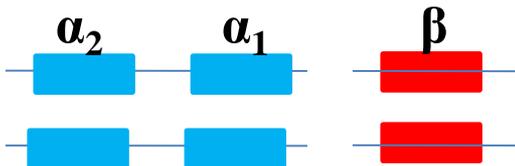
Hb 12 - 16 g/dL, Hb A2 2.1-3.1 %
TCMH 27-32 pg, VGM 80-100 fL

α^+ -thal hétérozygote ou α -thal-2 ou α -thal silencieuse



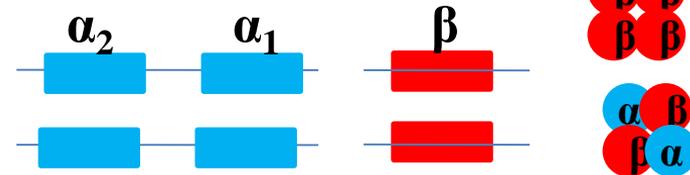
Hb 12.5 - 15 g/dL, Hb A2 2.1-2.8 %,
TCMH 25 - 28 pg, VGM 78 - 88 fL

α -thal-1, α thal mineur α^+ -thal homozygote ou α^0 -thal hétérozygot



Hb 11 - 13 g/dL, Hb A2 2.1-2.5 %,
TCMH 20 - 23 pg, VGM 65 - 70 fL

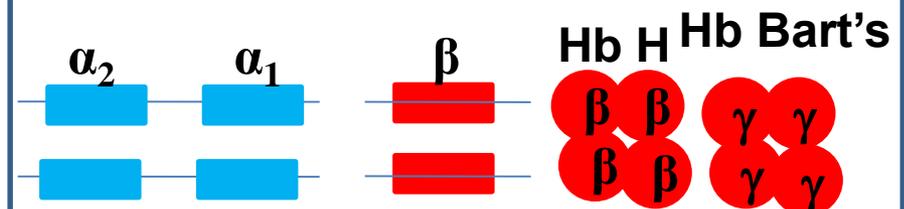
Hémoglobine H



Hb 10 g/dL, **A2 0.5-1.8%**, HbH 15-20 %,
TCMH 20 - 22 pg, VGM 60 - 65 fL,
 $\alpha / \beta = 0.4$

Nécessité d'un suivi médical régulier

Hydrops Foetalis



Hémoglobinoses H

- Délétion de 3 gènes α
- Corps de Heinz (tétramères β)
- Expression clinique très variable: asymptomatiques ou anémie hémolytique de modérée à sévère avec HSMG
- Lithiases biliaires fréquentes
- Risque accru de thromboses, hypertension artérielle pulmonaire, tumeurs hématopoiétiques extramédullaires, ulcère de jambes
- Risque de surcharge en fer même si pas de TF +++
- Surveillance échographie cardiaque, ostéodensitométrie, IRM hépatique.

Toxicité du fer

1. Augmentation de la saturation de la transferrine

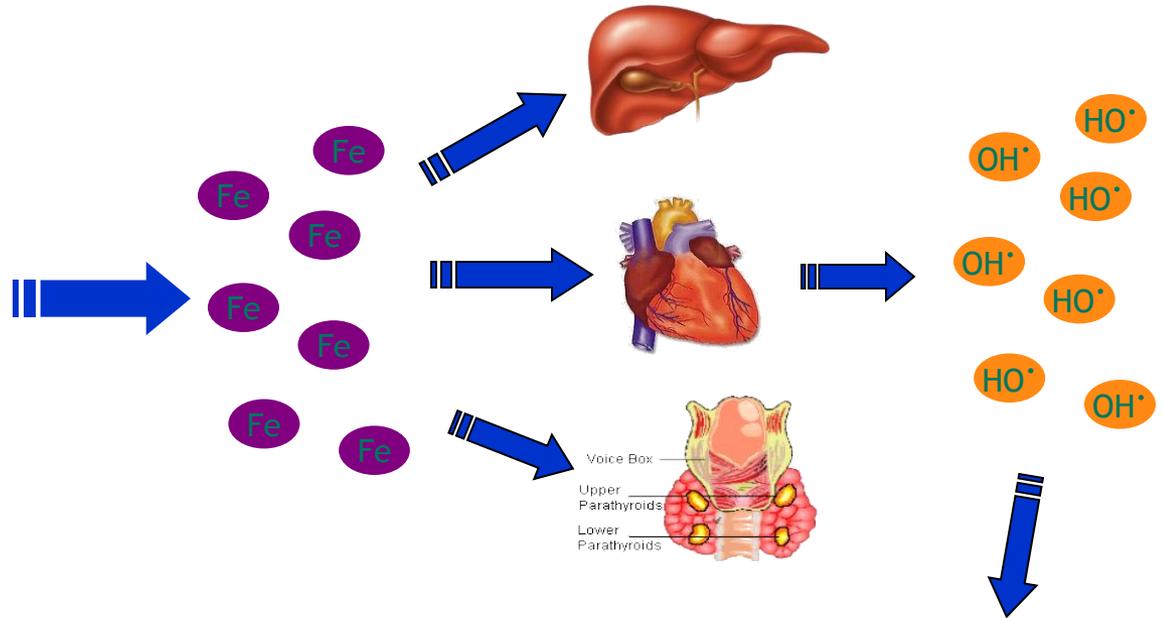
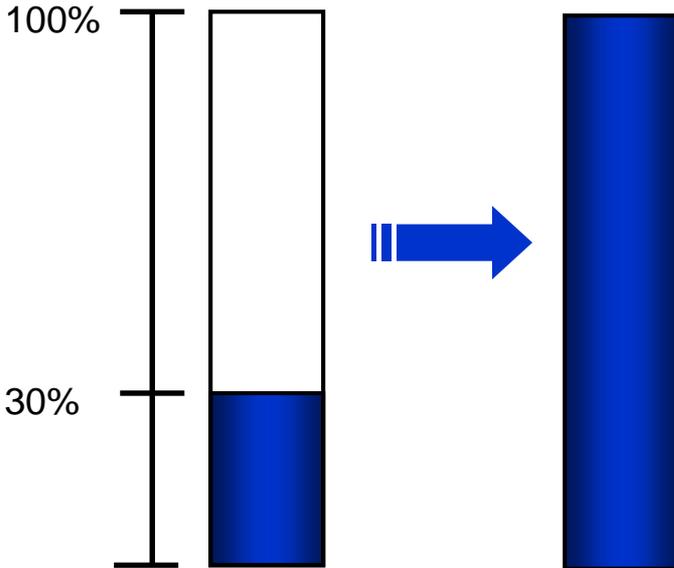
2. Formation de fer libre plasmatique : NTBI, LPI

3. Pénétration du LPI dans les organes

4. LI intracellulaire: → radicaux libres (ROS)

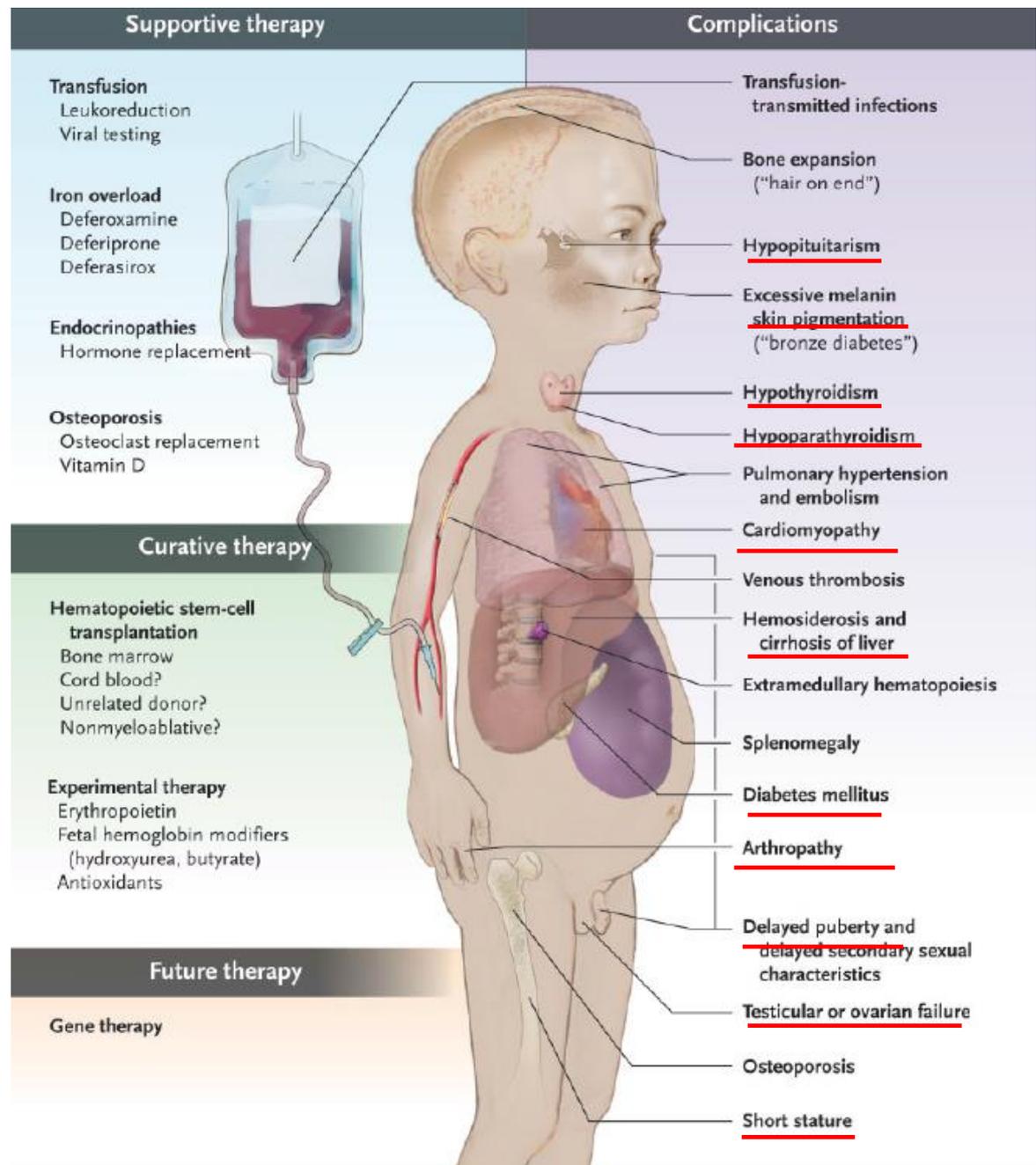
Saturation de la transferrine à l'état basal

Situation de surcharge en fer : saturation > 75%

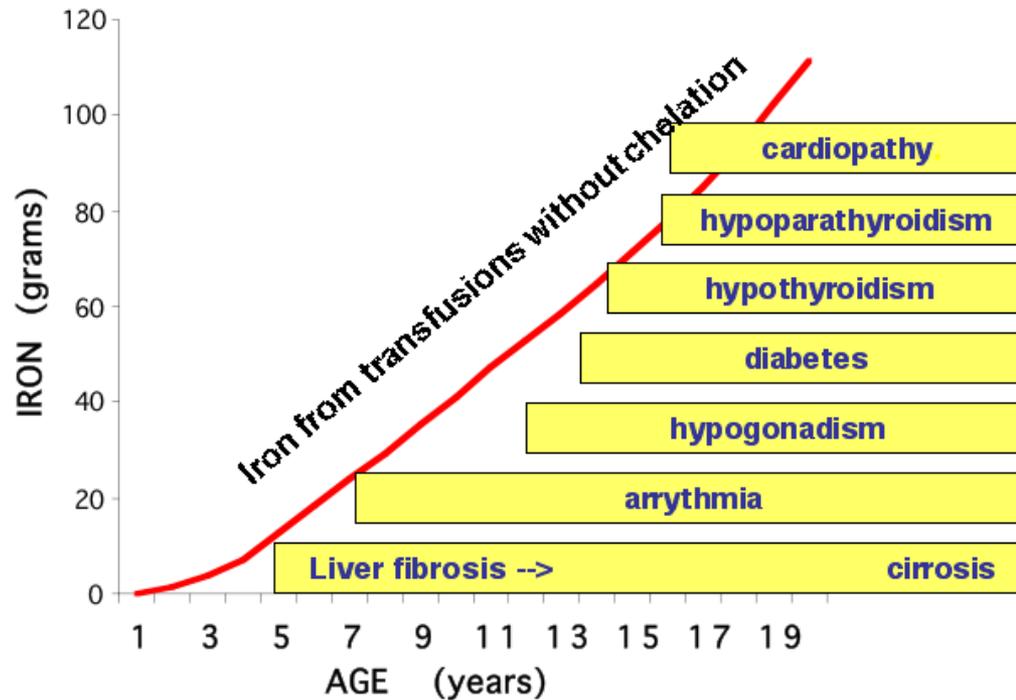


5. Lésions tissulaires (fibrose, mort cellulaire)

Manifestations Cliniques liées au fer

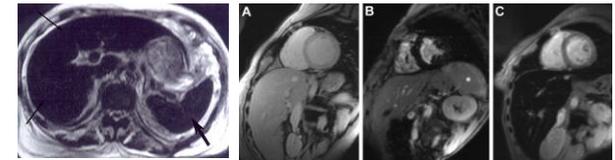
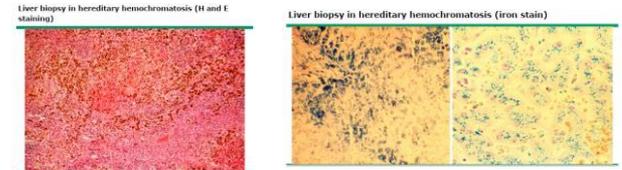


Apparition ds lésions dans le temps

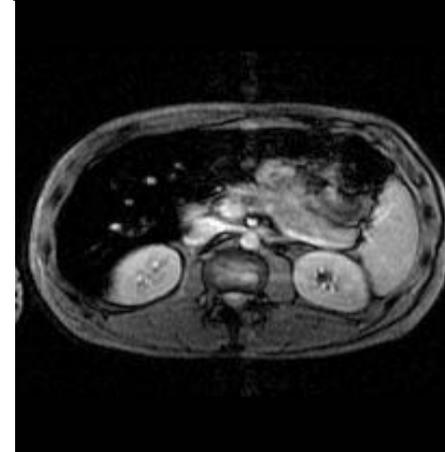
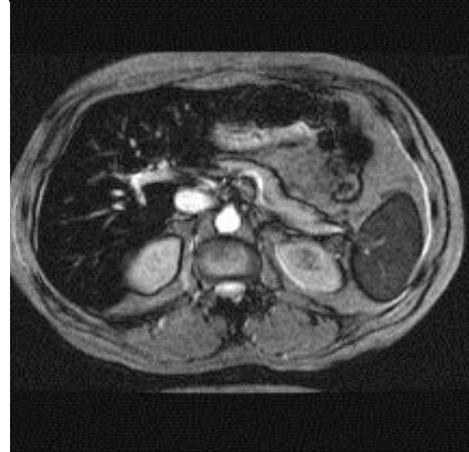
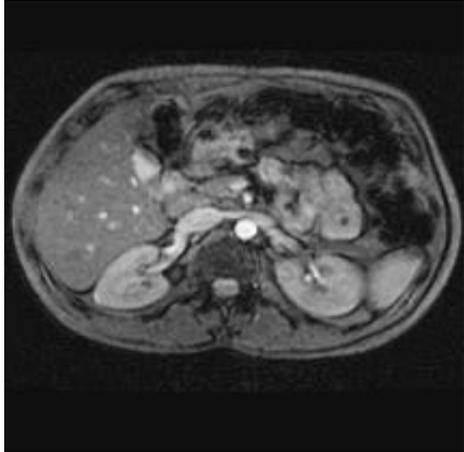
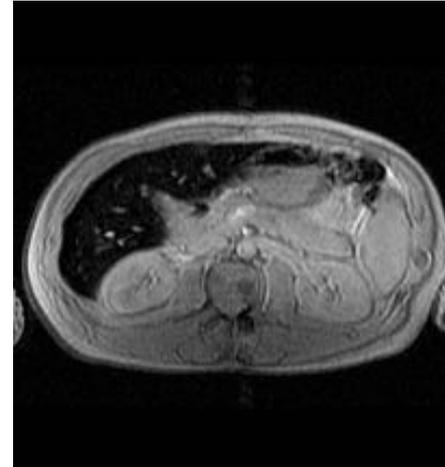
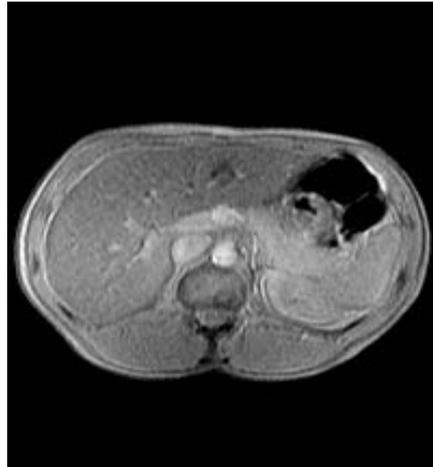
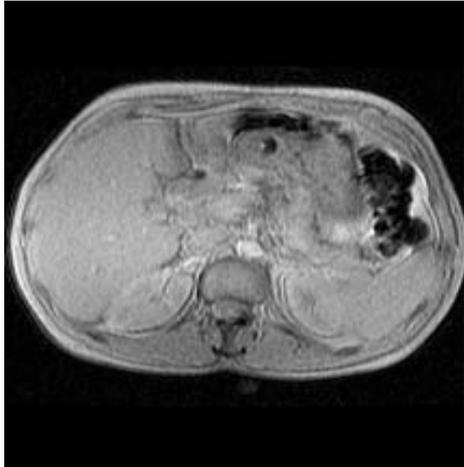


Méthodes d'évaluation de la surcharge en Fer

- **Référence**
 - *Concentration intra-hépatique (biopsie)*
- **Routine**
 - **Nombre de concentrés érythrocytaires**
 - **Ferritine**
 - **saturation de la transferrine, NTBI**
- **Validée**
 - **IRM hépatique**
 - **IRM cardiaque**
 - *SQUID: susceptibilité magnétique*
 - *Fer libre et stress oxydatif*



Surcharge hépatique en fer (IRM)



N < 40 $\mu\text{mol/g}$

60 $\mu\text{mol/g}$

100 $\mu\text{mol/g}$

300 $\mu\text{mol/g}$

Surcharge en fer et atteinte cardiaque

- Cause majeure de mortalité dans la beta thalassémie: **dysfonction ventriculaire, troubles du rythme et mort subite.**
- Evaluation: ferritine, ECG, échocardiographie, biopsie hépatique ou myocardique, HRV et ...
- **IRM CARDIAQUE +++**
 - $T2^* < 20$ ms : altération de la fraction d'éjection VG, troubles du rythme
 - $T2^* < 10$ ms : insuffisance cardiaque ?

Modalités de prise en charge

- **Quand traiter ?**

- ferritine > 1000
- LIC > 60 – 80 $\mu\text{mol/g}$ de foie (3,5 mg/g)
- T2* inf à 20 ms
- Bi thérapie: atteinte cardiaque, LIC > 200 $\mu\text{mol/g}$ et pas de réponse à 1 an

- **Quelle surveillance**

- Dosage de la ferritine sérique /1- 3 mois
- Transaminases, CRP tous les 6 mois
- IRM coeur foie (pas de quantification au delà de 350 μmoles pour le foie) tous les ans à tous les 2 ans
- Coeur : dépend de la sévérité

Chélateurs du fer

Tableau 3. Principales caractéristiques des trois molécules chélatrices du fer.

Type de mutation	Déféroxamine (DFO)	Défériprone (DFP)	Déférasirox (DFX)
½ vie/voie d'administration	20-30 min/voie parentérale (sous-cutanée ou IV)	2 à 3 h/voie orale	8 à 16 h/voie orale
Efficacité chélation foie/coeur	+++/ + Bonne tolérance à très long terme. Administration continue sur 24 h pour traiter les atteintes cardiaques	++/ +++ Cardio-protection supérieure au DFO avec amélioration de la fraction d'éjection systolique	+++/ Maintient ou réduit la charge globale en fer avec contrôle du fer non lié à la transferrine
Toxicité	Principalement locale Quelques troubles neuro-sensoriels, sur la croissance et une augmentation des infections à <i>Yersinia E.</i> ont été aussi décrites	Agranulocytose : 1,7 % imposant une NFS hebdomadaire ; arthropathie : 15 % ; troubles gastro-intestinaux : 33 % ; augmentation des ALAT	Rash : 10 % ; troubles gastro-intestinaux : 20 % ; augmentation de la créatinine avec protéinurie : 36 % imposant une surveillance mensuelle ; augmentation des ALAT

**Cardiovascular Function and Treatment
in β -Thalassemia Major**

A Consensus Statement From the American Heart Association

Circulation 2013

1. Débuter en urgence et en continu Deferoxamine IV 50mg/kg/j
2. Monitoring ECG et TA, 24/24h
3. Eliminer autre cause (EP), facteur déclenchant (infection)
4. Commencer Deferiprone 25 mg/kg x 3/jour dès que possible
5. Maintenir une bonne hémodynamique. Prudence avec les diurétiques (risque de désamorcer la pompe)
6. Hemisuccinate d'hydrocortisone si doute (Ins surrénale)
7. Contrôle glycémie, vérifier thyroïde, foie, rein
8. Corriger les troubles hydroélectrolytiques
9. Attention aux troubles du rythme (Mg²⁺, cordarone, β bloquant ?)
10. Transfusion si besoin pour Hb entre 10 et 12 g/dl

BASES DU TRAITEMENT DE LA THALASSEMIE MAJEURE

- Hyper transfusion → Hb >9-10g/dl à adapter à l'âge et aux NFS mensuelles : 15 ml/kg toutes les 3 semaines ou 20 ml/kg toutes les 4 semaines.
- Splénectomie si hypersplénisme (besoins >200ml/kg /an et/ou signes biologiques); après 5ans (avec prévention thrombose)
- Chélation du fer à partir de 2-3ans, si ferritine sup à 1000 à deux reprises ou après une 20aine de transfusions.
- Supplémentation en acide folique
- Prévention infections : Oracilline 50000 UI/kg, Pneumo 23, vaccin hépatite B, traitement de tout foyer infectieux potentiel (ORL, dentaire, urinaire).
- Aspirine si thrombocytose surtout après splénectomie
- Echographie cardiaque, ostéodensitométrie régulières
- Greffe de moelle/ thérapie génique ?

THALASSEMIES INTERMEDIAIRES

- Expression très variable
- Echographie cardiaque et ostéodensitométrie, ferritine même en l'absence de transfusions.
- Transfusions occasionnelles cf tableau
(grossesse, infections, durant adolescence, si déformations,
cirrhose, hépatite C)
- Splénectomie parfois indiquée à l'âge adulte
- Prophylaxie thrombose ++, aspirine idem beta thalassémies majeures
- EPO pour diminuer les besoins transfusionnels à discuter
- +/- Hydrée à discuter si masse d'hématopoïèse extra médullaire

Indications transfusionnelles thalassémies intermédiaires

Tableau 3.

Indications transfusionnelles chez les patients atteints de syndrome thalassémique non transfusodépendants (d'après [52]).

Transfusions occasionnelles	Programmes transfusionnels prolongés mais pas définitifs a priori	Programmes transfusionnels préventifs/curatifs d'une complication
Grossesse	Hypersplénisme (aggravation de l'anémie et augmentation de la splénomégalie)	Maladie thrombotique ou accident vasculaire cérébral
Chirurgie	Retard de croissance	Hypertension artérielle pulmonaire avec ou sans insuffisance cardiaque
Infections	Difficultés scolaires Intolérance à l'effort Retard pubertaire Anomalies osseuses Crises hémolytiques fréquentes Altération de la qualité de vie	Tumeurs hématopoïétiques extramédullaires Ulcères de jambe

*De Montalembert et al,
EMC, 2017*

Surveillance de la charge en fer ds les thalassémies intermédiaires

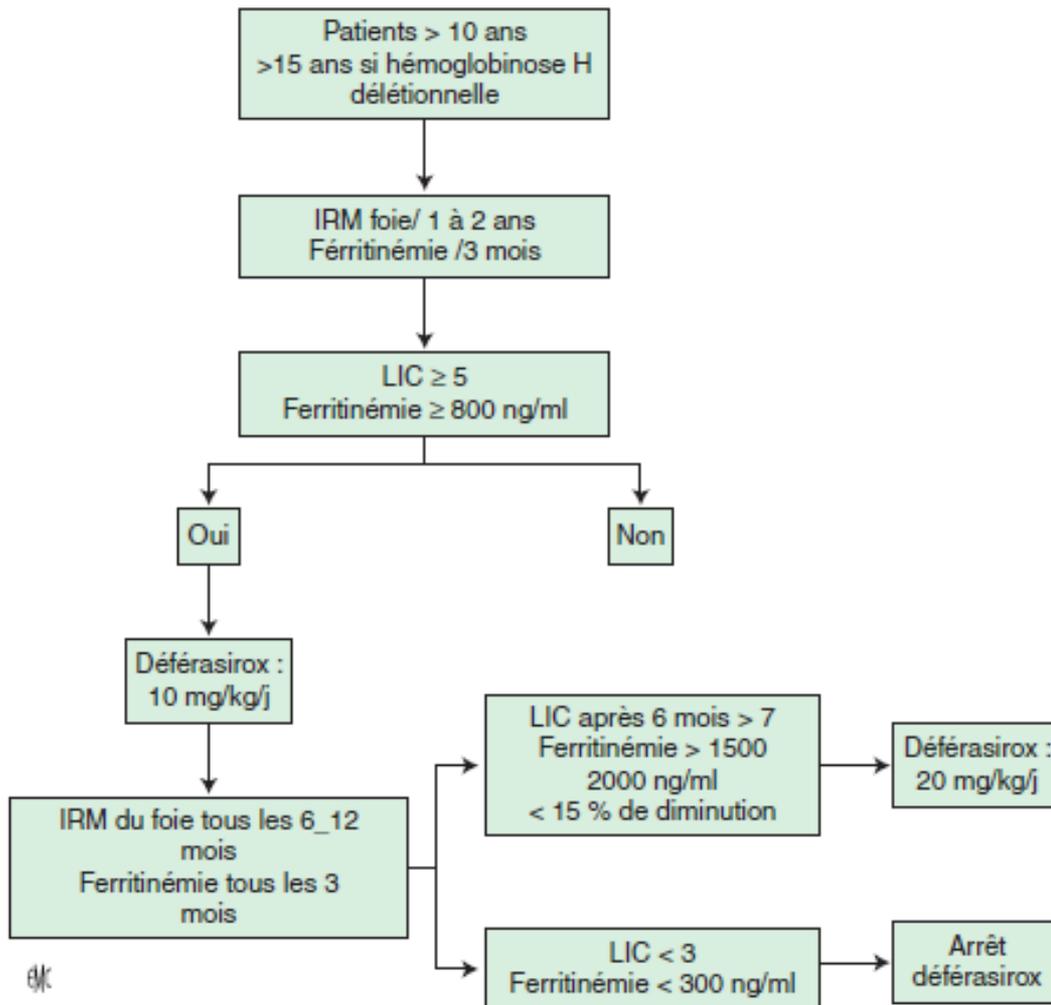


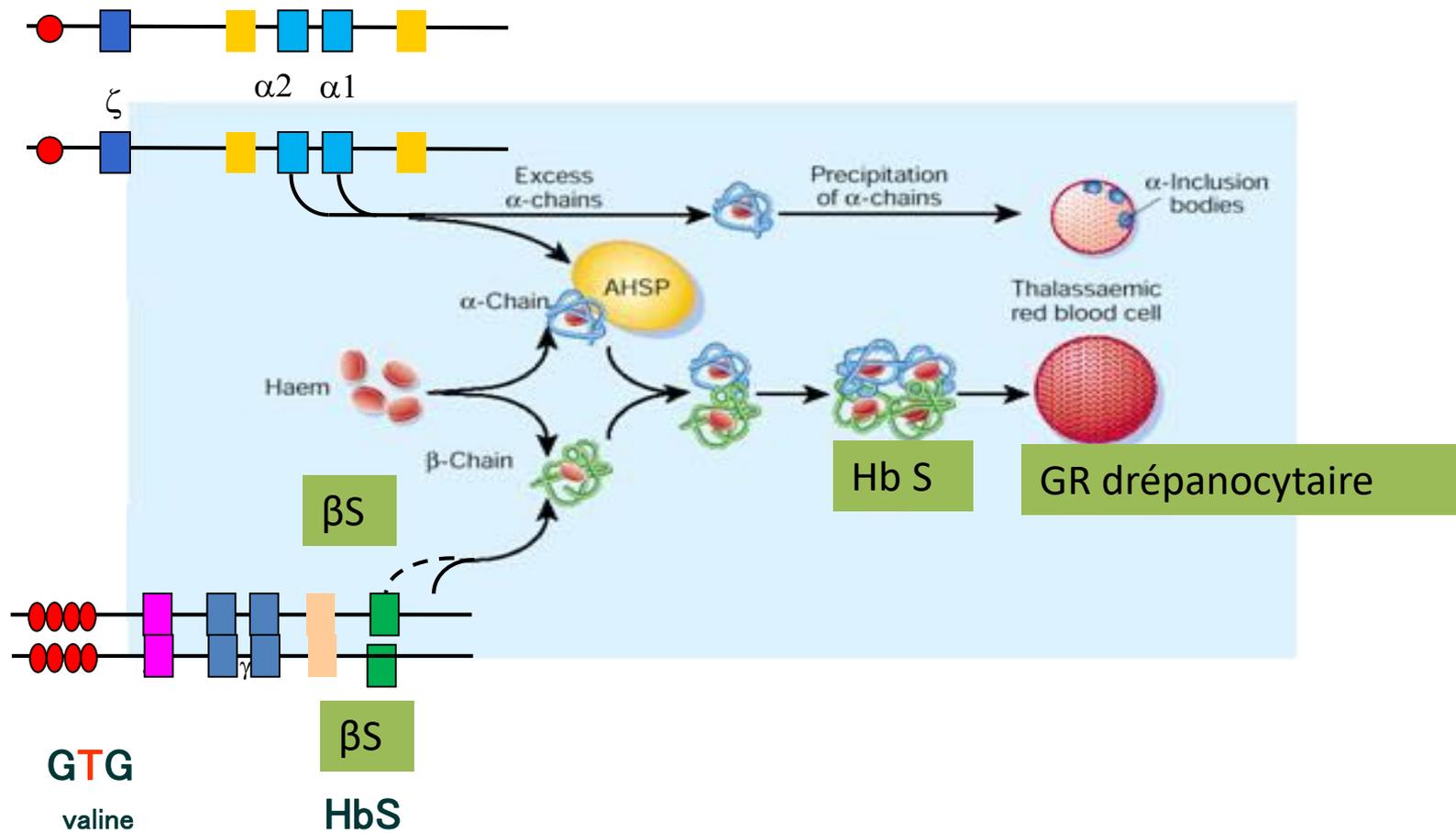
Figure 1. Évaluation et traitement de la surcharge en fer chez les patients thalassémiques non transfusodépendants (d'après [52]). LIC : liver iron concentration (teneur hépatique en fer), en mg/g de foie sec ; IRM : imagerie par résonance magnétique.

La drépanocytose

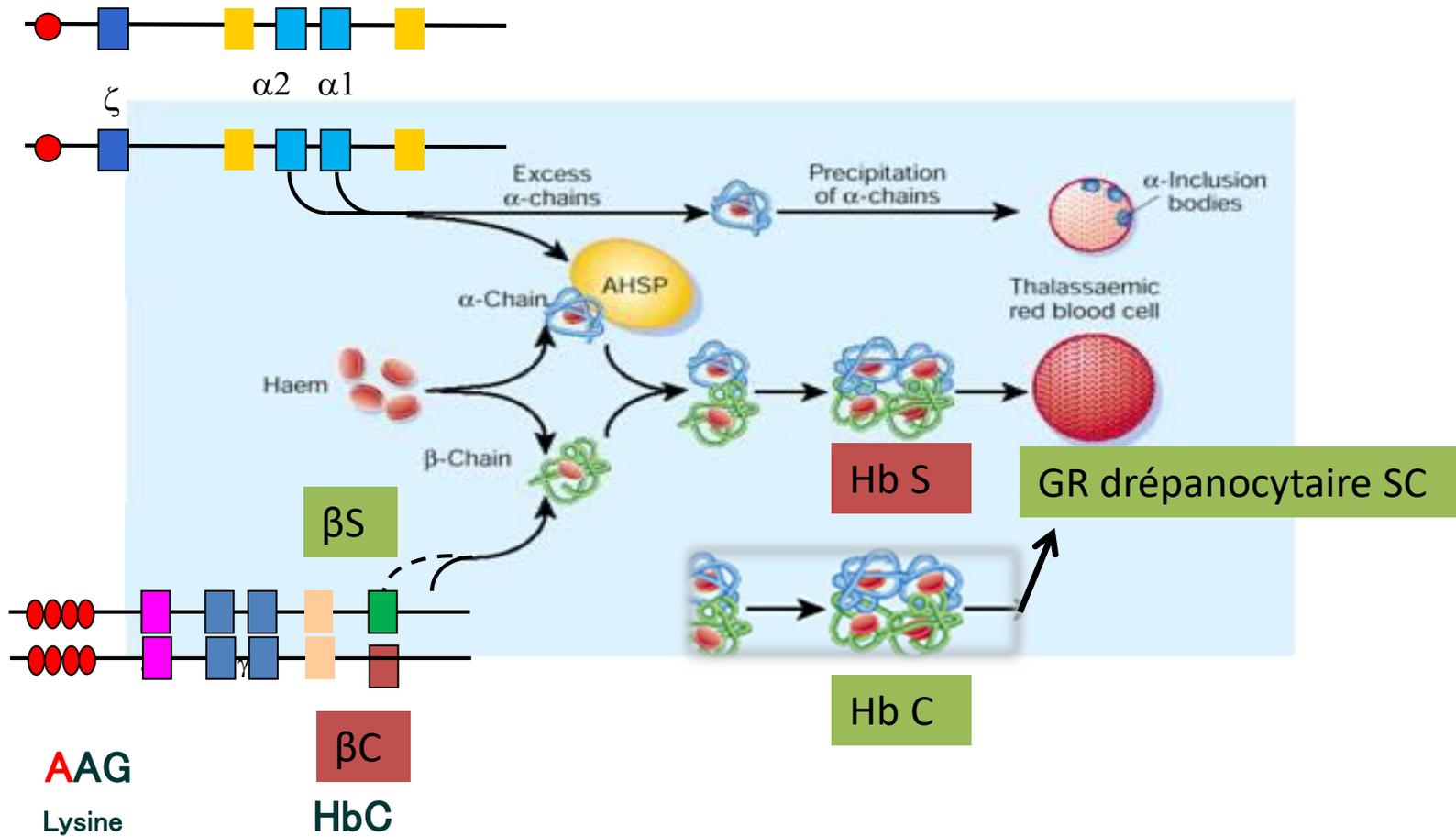
- Problème de santé publique en France métropolitaine et des DOM-TOM
- La drépanocytose est la **1ère maladie génétique** en France parmi les maladies dépistées à la naissance. 32000 drépanocytaires en France.
- Maladie autosomique récessive, anémie hémolytique corpusculaire.
- La drépanocytose en métropole en 2020 a une fréquence de environ 500 nouveau-nés atteints pour la totalité des naissances.
- En Ile de France la fréquence est de **1/892** sur la population générale, 1/514 sur une population ciblée.

Drépanocytose SS

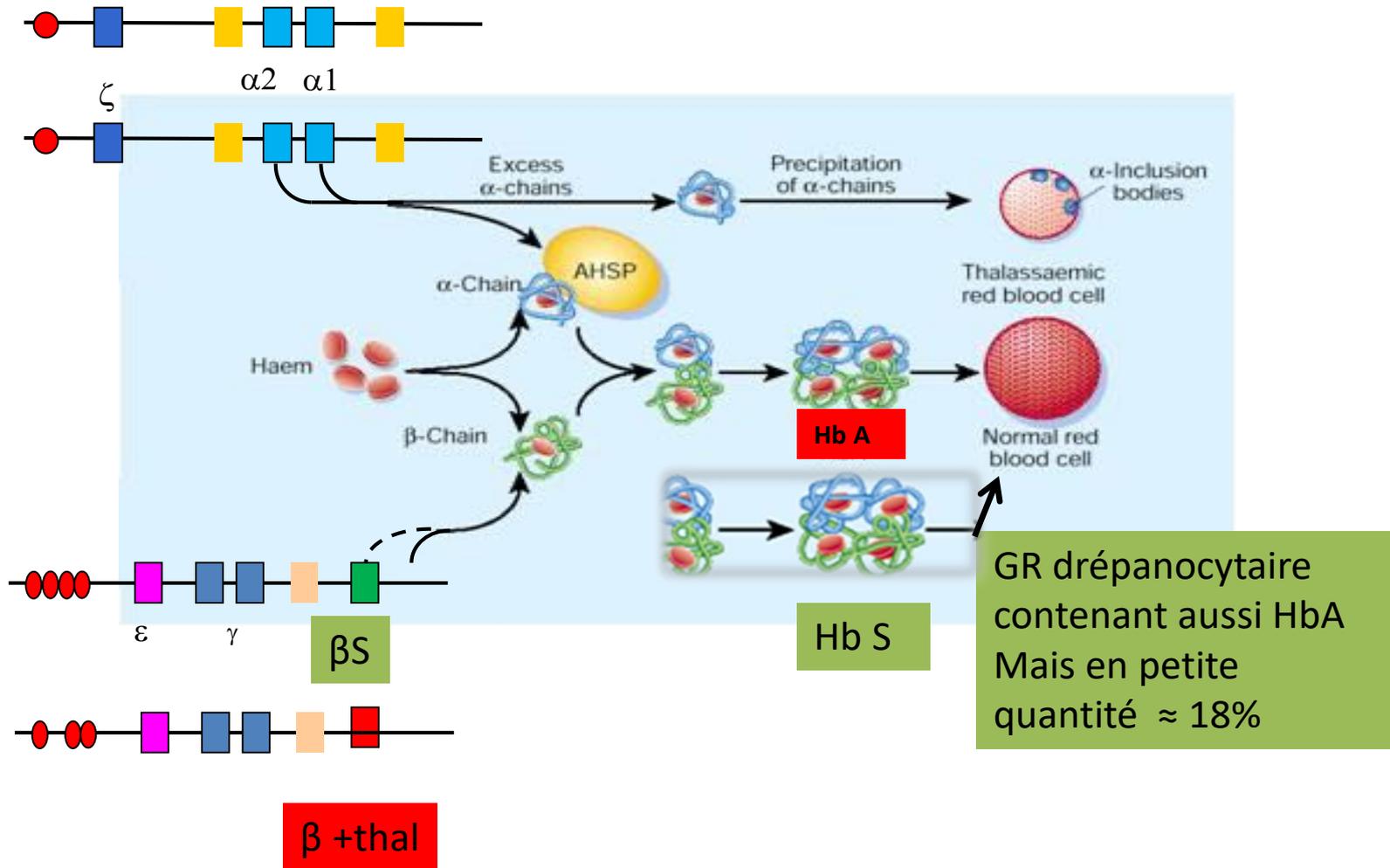
La drépanocytose est due à une mutation au niveau du chaîne β



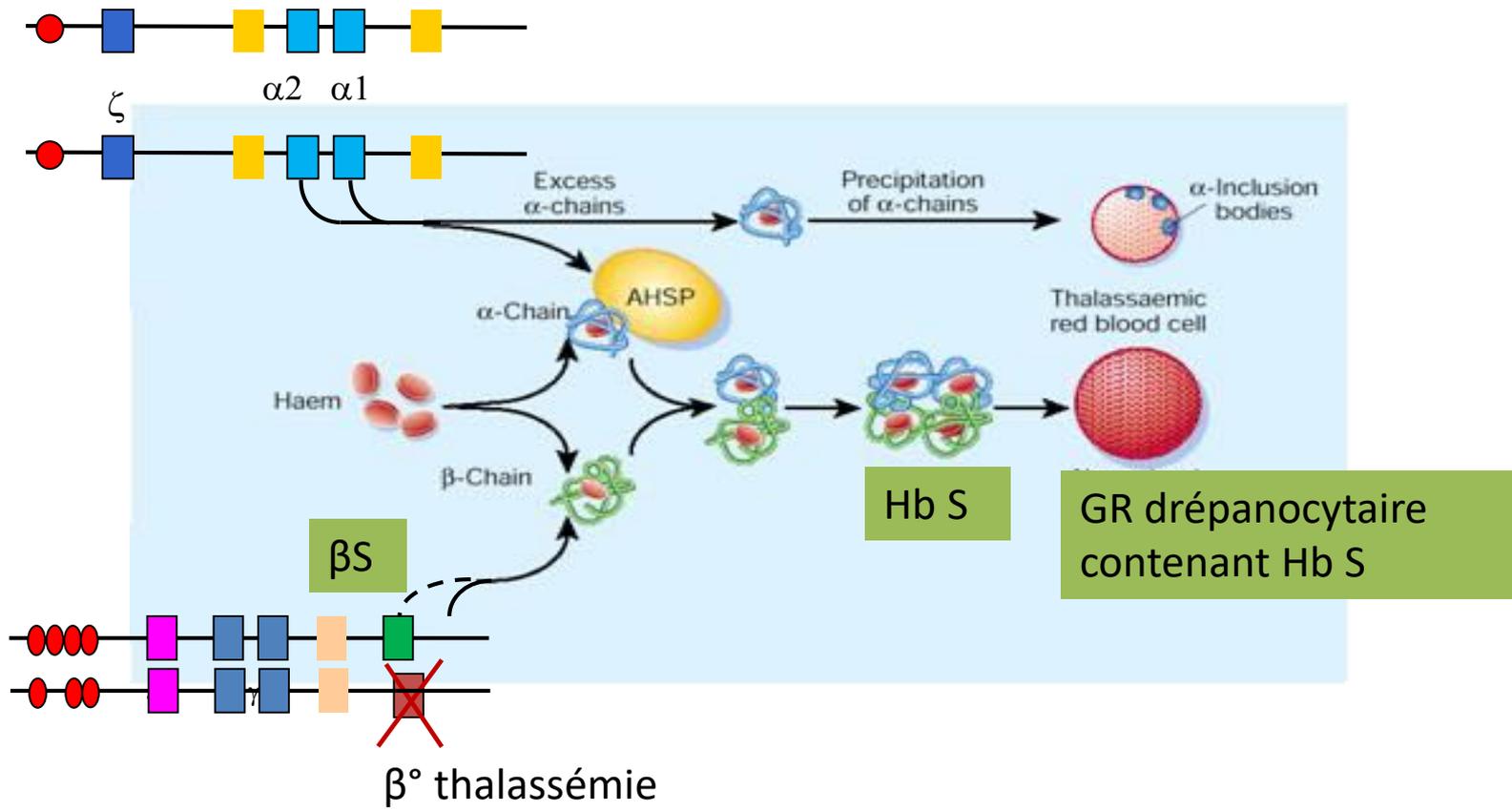
Drépanocytose SC



Drépanocytose S β + Thalassémie



Drépanocytose Sβ °Thalassémie



NFS	Profil d'Hb
Hb 9 g/dl	HbA2 à 6.2%
VGM 68 fl	HbF à 10.6%
TCMH 22	HbA à 0%
IDH 19	HbS à 71%

S bêta° thalassémie

NFS

Hb 10.5 g/dl

VGM 77.7 fl

TCMH 24.8

IDH 17.9

Profil d'Hb

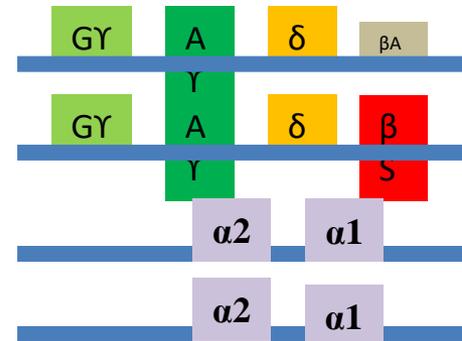
HbA2 à 6.2%

HbF à 10.6%

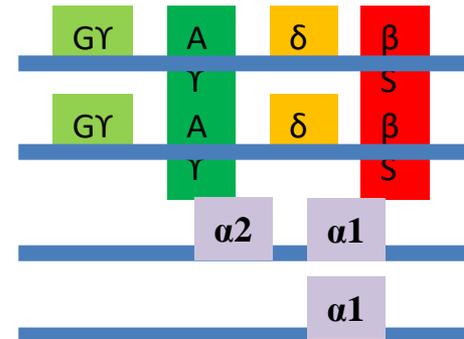
HbA à 16.5%

HbS à 61%

HbS/bêta-plus thalassémie



NFS	Profil d'Hb
GR 4.2	HbA2 à 4.2%
Hb 9.6 g/dl	HbF à 1.3%
VGM 70 fl	HbA à 0%
TCMH 23	HbS à 82%
IDH 19	



Homozygotie SS associée à une α⁺-thalassémie hétérozygote

NFS

GR 2.7

Hb 7.5 g/dl

VGM 83fl

TCMH 28

IDH 25

Profil d'Hb

A2 à 3%

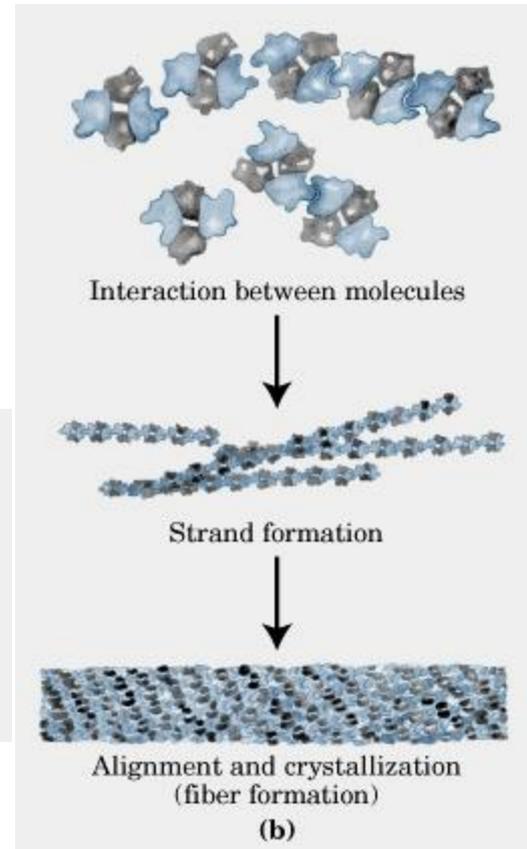
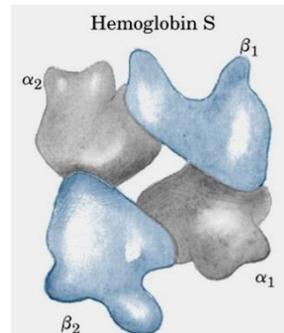
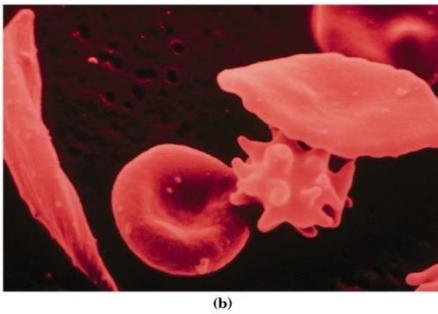
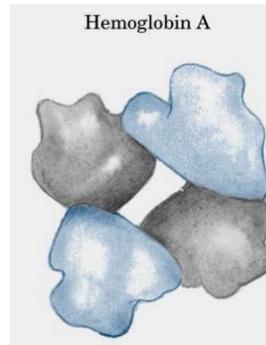
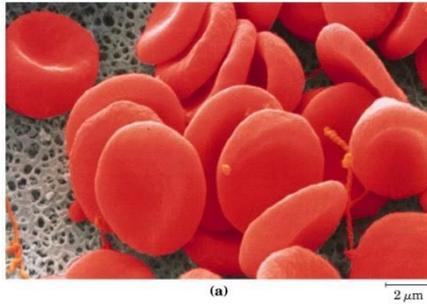
HbF à 17%

HbA à 0%

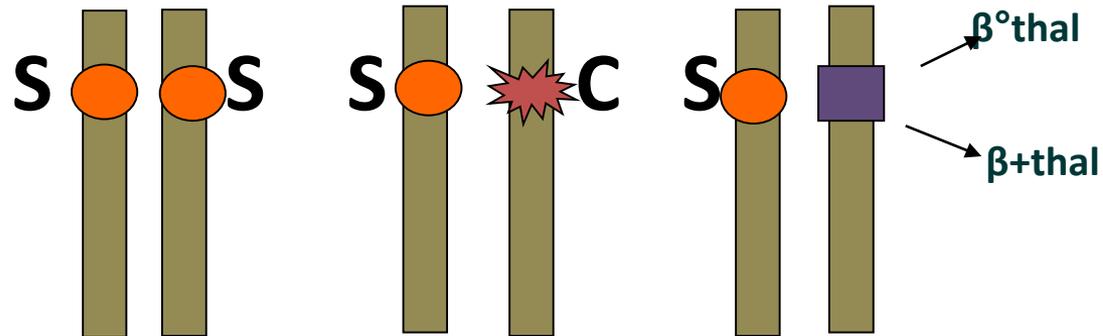
HbS à
71.5%

**BioMol: homozygotie SS
alpha globine normale ($\alpha\alpha/\alpha\alpha$)**

La drépanocytose maladie de l'Hb



Les syndromes drépanocytaires majeurs



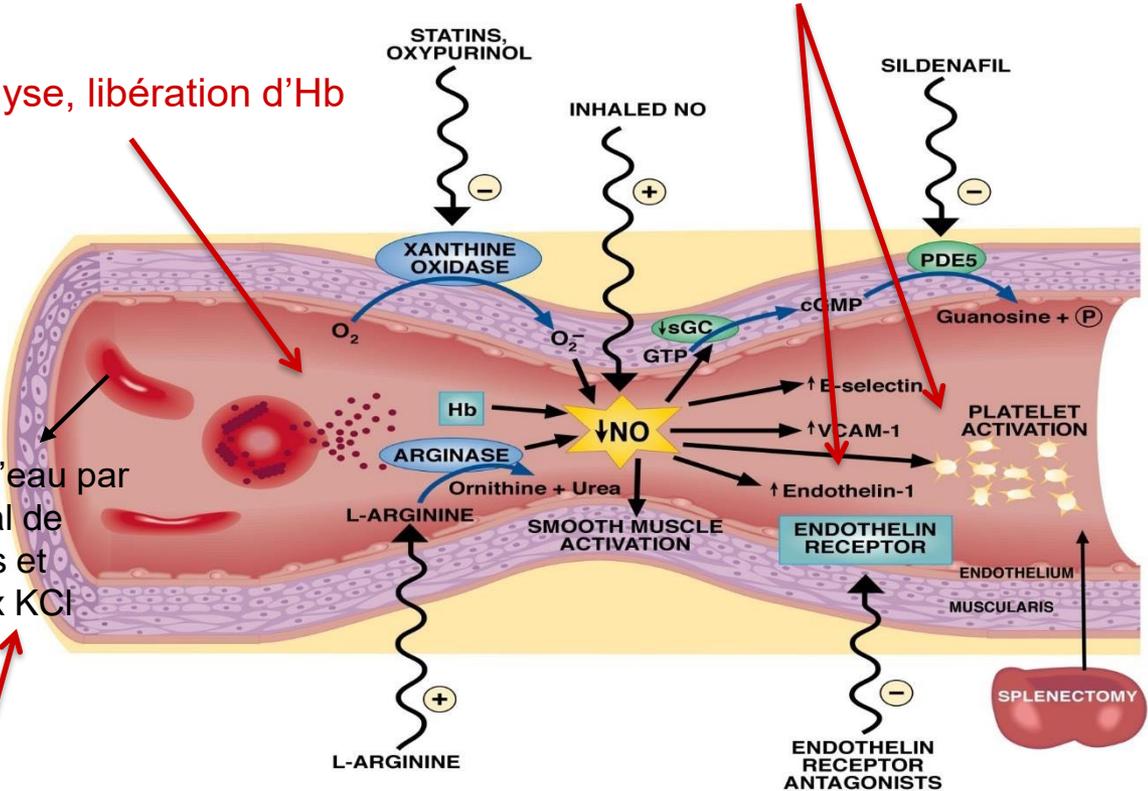
	anémie	Fréquence CVO	hémolyse
SS	+++	+++	++
Sβ°thal	+++	+++	++
SC	Peu ou pas	+, rétinopathies, ostéonécrose	peu
Sβ+thal	Peu ou pas	+, rétinopathies, ostéonécrose	peu

Facteurs pro adhérent endothéliales

Hémolyse, libération d'Hb

Fuite d'eau par le canal de Gardos et canaux KCl

Déshydratation



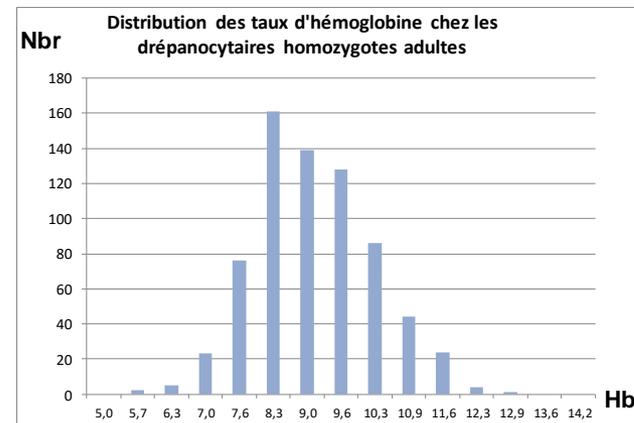


**Aspect des globules rouges
In Vivo
Un état d'équilibre entre 2
populations**

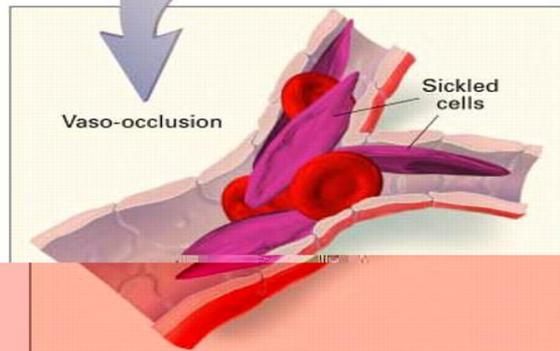
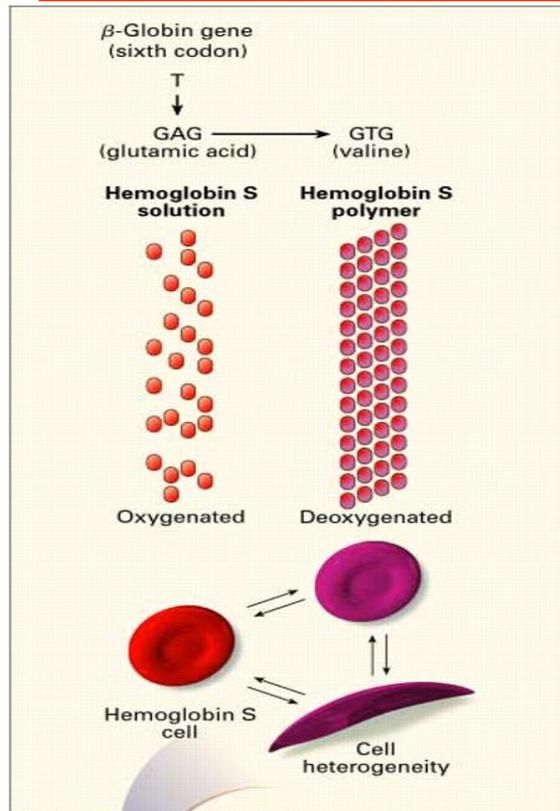
Interprétation dynamique:

- **rapidité de la baisse**
- **capacités de régénération**
anticipation rythme très rapide : 17 jours
vs 120 jours
- **de l'Hb de base**
- **destruction:** LDH, bilirubine –
(haptoglobine toujours effondrée)
 - reflet grossier de la balance
production/destruction
 - une éventuelle atteinte des autres
lignées
- **% d'hémoglobine A et S** chez les patients
transfusés,

Équilibre entre production et destruction
Durée de vie d'une GR drepano environ
17 jours



Syndrome drépanocytaire majeur



Anémie hémolytique chronique

+

Complications vaso-occlusives



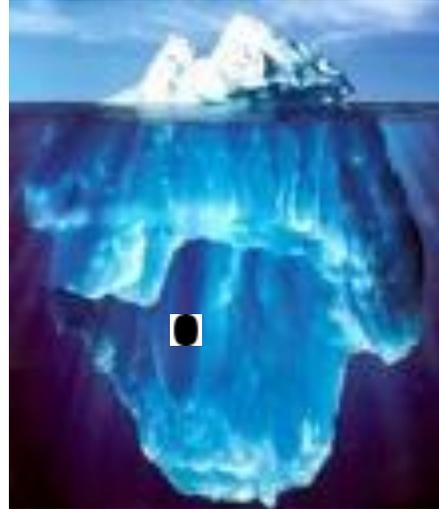
Aiguës

Chroniques



Manifestations cliniques

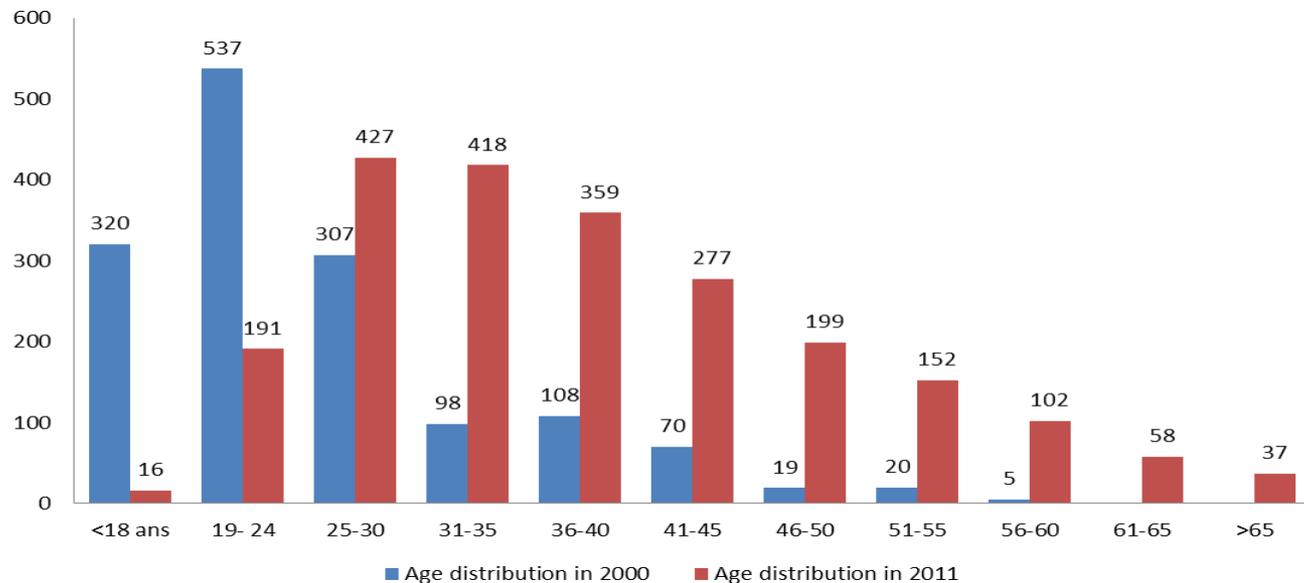
- CVO
- STA
- Priapisme
- Vertige, surdité
- AVC
- Nécrose papillaire
- Infections
- Thromboses
- Séquestration splénique



- Néphropathie
- Cardiopathie
- Vasculopathie cérébrale
- Atteinte hépatique/biliaire
- Ost on croses
- Ulcères de jambe(s)
- Rétinopathie
- Hémochromatose
- Grossesses pathologiques

Espérance de vie

- L'espérance de vie augmente régulièrement avec l'amélioration de la prise en charge
- il n'existe pas de facteurs prédictifs de sévérité
- Qualité de vie variable
- Seul traitement curatif: greffe de moelle/thérapie génique



Causes de mortalité

Causes de décès	%
Défaillance d'organe sur pathologie chronique	27%
STA	17,7%
Infection	15,6%
Hémorragie cérébrale	11,4%
Surdosage médicamenteux	8,3%
HTAP pré capillaire	4,1%
DHTR	5,2%
Autres	14,7%

6 décès survenus en peri-partum ou lors de la grossesse

Histoire naturelle de la drépanocytose (1)

- **0 à 2 mois 1/2 :**
 - Asymptomatique (protection par l'HbF), organisation de la prise en charge
- **2 mois 1/2 à 5 ans :**
 - séquestration splénique aiguë
 - septicémie à pneumocoque
 - crise douloureuse = Syndrome pied-main(dactylite)
 - apparition du risque de vasculopathie cérébrale et d'accident ischémique cérébral (dépistage par le doppler transcrânien)

Histoire naturelle de la drépanocytose (2)

- **5 ans à 15 ans :**
 - fréquence des crises vaso occlusives douloureuses (CVO)
 - syndrome thoracique
 - diminution des risques infectieux
- **Adulte:**
 - Persistance des crises vaso-occlusives et syndromes thoraciques
 - Risque d'accident cérébral en cas de vasculopathie cérébrale constituée
 - Apparition (ou aggravation) des atteintes chroniques d'organes pouvant mettre en jeu le pronostic:
 - Cardiopathie
 - Hypertension pulmonaire
 - Atteinte glomérulaire (albuminurie) et tubulaire (acidose, trouble de concentration des urines)
 - Atteinte hépatique

Crise Vaso occlusive (1)

- Crise douloureuse osseuse aiguë, imprévisible, de site variable.
- Facteurs déclenchants: déshydratation, froid, hypoxie, stress, manque de sommeil, règles, corticoïdes etc..
- Peut s'accompagner d'un fébricule.
- Risque majeur= évolution vers un STA avec facteurs prédictifs: douleurs rachidiennes, GB sup 11 000, rétic sup à 200 000.
- Marqueurs biologiques: augmentation des LDH, augmentation de la CRP, **PAS DE BAISSÉ DE L'HEMOGLOBINE!**
- **Toujours demander la date de la dernière transfusion+++**
- Traitement: hydratation, oxygénothérapie, MORPHINE

1^{ère} impérative dans la prise en charge des crises vaso-occlusives

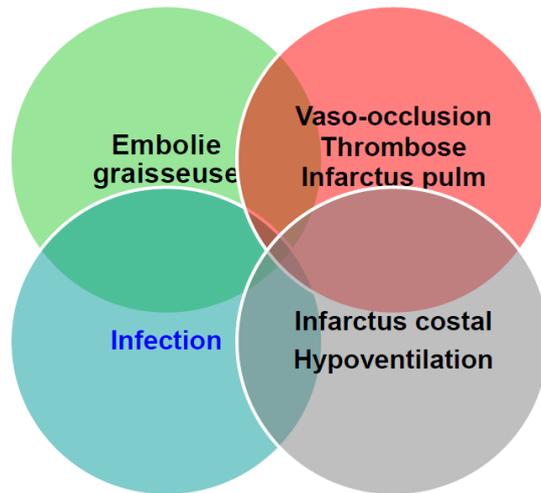
La douleur à bras-le-corps

P. Guenou, G. Ostermann,
P. Grandmottet



Le Syndrome thoracique Aigu

Physiopathologie STA



- Définition : douleur thoracique, dyspnée, fièvre, infiltrat pulmonaire.
- 20% des hospitalisations, grande cause de mortalité adulte jeune.



- Thrombose associée 17%

Accidents vasculaires cérébraux

CVA IN SICKLE CELL DISEASE

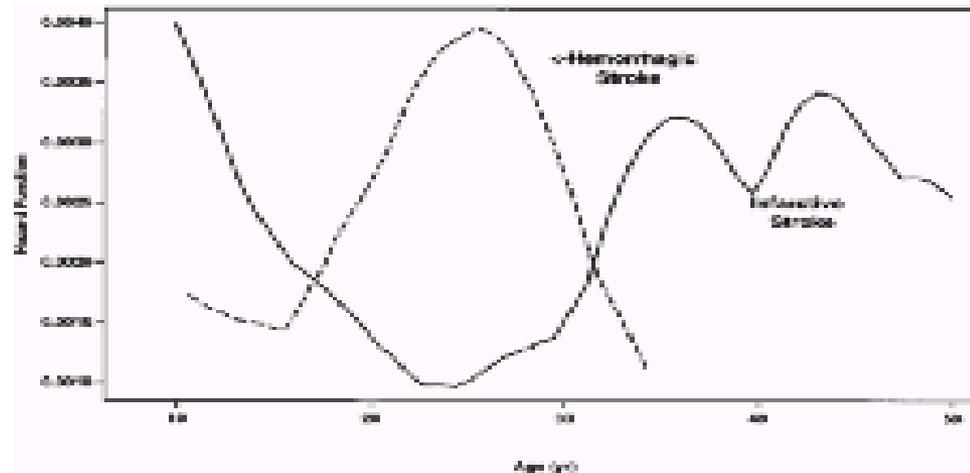
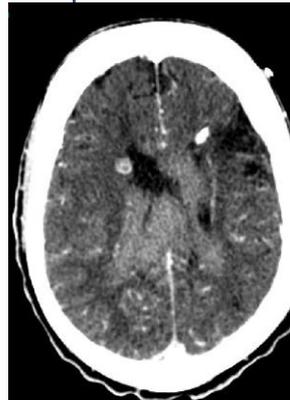
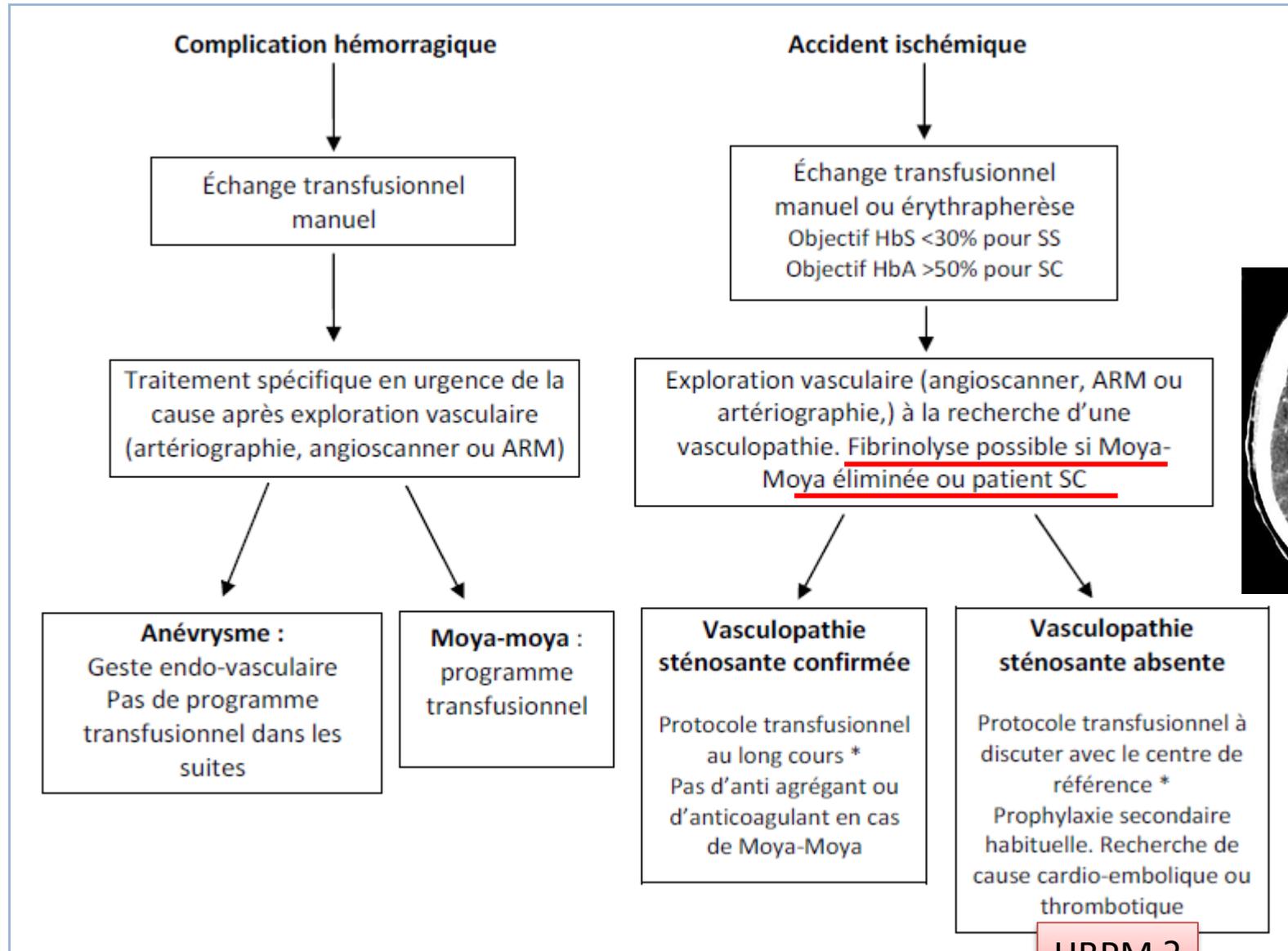


Fig 2. Smoothed hazard rates of infarctive and hemorrhagic stroke in SS patients by age. (—) Infarctive stroke; (---) hemorrhagic stroke.

- 10% de risque d'AVC symptomatique à tout âge
- Incidence maxi (AVC ischémique) avant 10 ans : 1.02% par an
- Diminue ensuite, puis 2ème pic (AVC hémorragique) après 29 ans

Prise en charge aigüe de l'accident cérébral



HBPM ?

Priapisme

– complication fréquente: 6% des enfants des adultes 42%

– deux modes ;

les priapismes intermittents, spontanément résolutifs en moins de trois heures

les priapismes aigus durant plus de 3h

– prise en charge du priapisme :

Exercice physique dès que cela commence, bains chauds etc

traitement per os par Effortil® (étiléfrine) et si inefficace venir aux urgences: effortil intracaverneux, drainage voire chirurgie

ANDROCUR à débiter en phase aigue++ si épisodes récidivants

- Au long cours

dès que les épisodes intermittents apparaissent Effortil po quotidien

– **Posologie :** Enfant < 12 ans 0.5 mg/kg
 Adultes 30mg/j

- Androcur, chibproscar, saignées, HU..

Séquestration

- **SPLÉNIQUE**

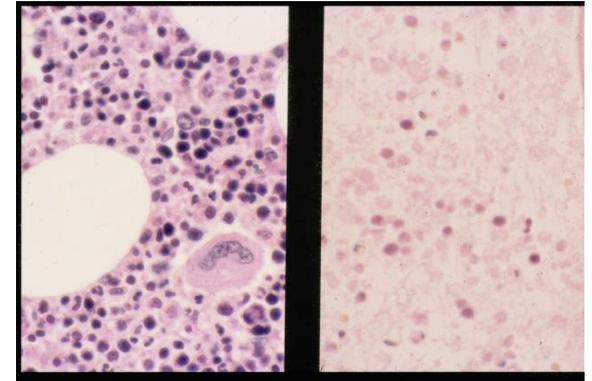
- Rare chez adulte (40 cas rapportés)
- Pancytopénie
- Splénomégalie douloureuse
- SC/S-béta thalassémique, AS et pathologie enzymatique du GR
- Transfusion
- Splenectomie?
- Vaccination anti pneumocoque et méningocoque

- **HEPATIQUE**

- Plus fréquent que la séquestration splénique chez l'adulte
- Anémie aigue ou pancytopénie
- Douleur aigue hypochondre droit
- Hépatomégalie
- Hyperbilirubinémie conjuguée
- Transaminases peu élevées
- Transfusion

Anémie aiguë

- Nécrose médullaire étendue
- Erythroblastopénie (parvo B19)
- Carence en folates
- Séquestration splénique
- Hémolyse post transfusionnelle retardée
- Saignement, paludisme, G6PD ...



Nécrose médullaire



LDH, Réticulocytes, %HbS

Complications Chroniques

- **Hépatobiliaires** : lithiases vésiculaires+++ et hépatopathies
- **ostéo-articulaires** : ostéonécrose aseptique de la tête fémorale
- **neurologiques** : vasculopathie cérébrale ++ avec AVC, comitialité, céphalées
- **ophtalmiques** : rétinopathie proliférante
- **rénales** : Troubles de concentration des urines, troubles de l'acidification, protéinurie, insuffisance rénale
- **cardiopulmonaires** : Cardiomyopathie, syndrome restrictif, HTAP, insuffisance respiratoire...
- **Cutanées**: Ulcères de jambe
- **Asplénisme fonctionnel, hémochromatose, impuissance**

Les transfusions ou échanges transfusionnels

- Utilité des transfusions et d'échange TF reste majeure chez les adultes :
 - Pour prévenir d'un risque vaso-occlusif important
 - Pour contribuer à interrompre un processus vaso-occlusif grave en cours
 - Pour corriger une hypoxie tissulaire par anémie sévère

Place de la transfusion..

Indications beaucoup plus restreintes qu'auparavant..

Quelques indications formelles mais **TOUJOURS discuter au cas par cas.**

Risque majeur= HEMOLYSE RETARDEE POST TRANSFUSIONNELLE

- En phase aigue
 - Accident Vasculaire cérébral
 - STA avec signes de gravité
 - Priapisme de longue durée d'évolution
 - CVO prolongée ?
 - Défaillance d'organe
 - Menace du pronostic vital
 - Femme enceinte
- Programme d'échanges transfusionnels
 - Vasculopathie cérébrale
 - Ulcères de jambe: controversé.
 - CVO multiples et inefficacité de l'HU/pb de compliance
 - complications chroniques viscérales sévères notamment rénales.
 - Greffe d'organes

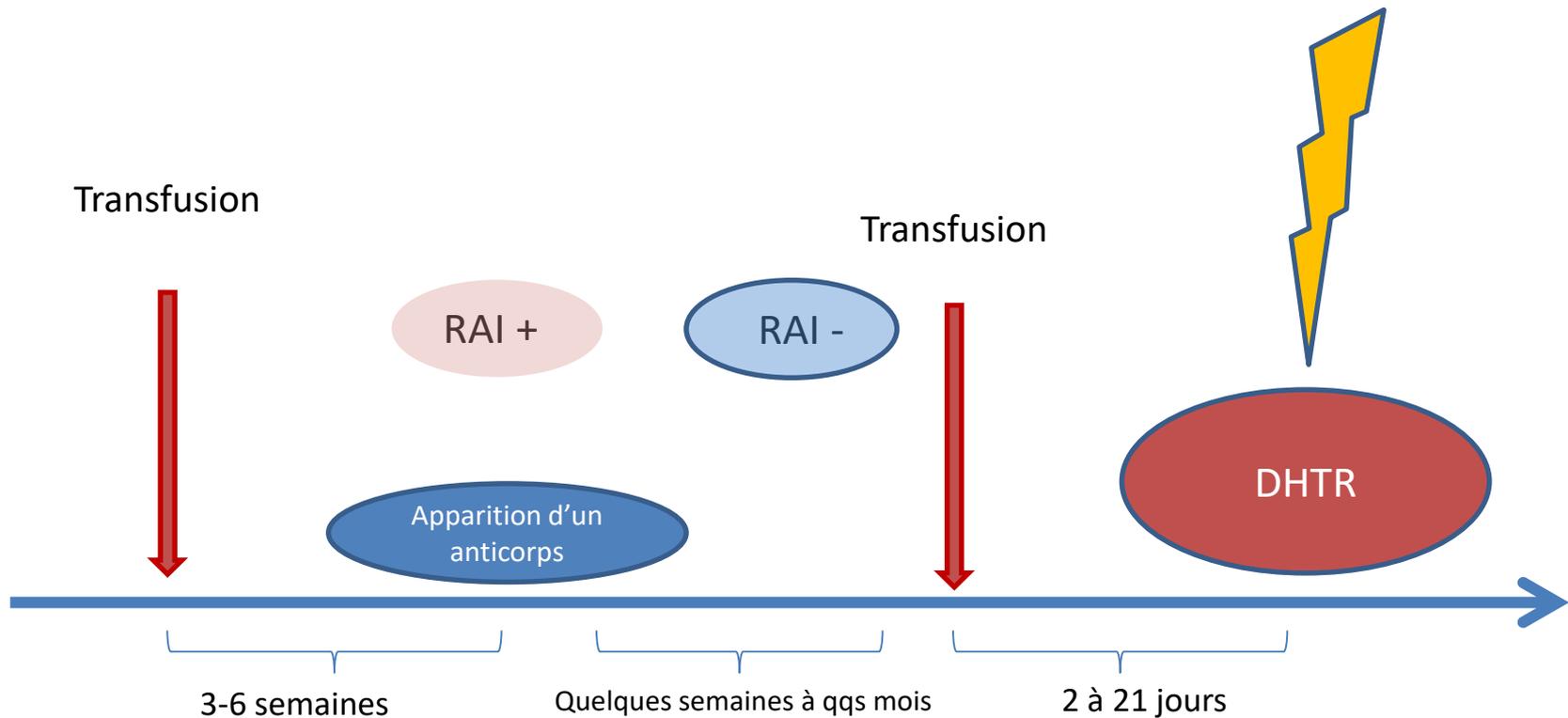
Hémolyses retardées post-transfusionnelles

- Définition du DHTR: hémolyse avec diminution rapide et disparition de l'Hb A, une hémoglobinurie et des douleurs de crise chez des patients drépanocytaires ayant été transfusé quelques jours à quelques semaines auparavant.
- Sur le plan clinique 2 tableaux extrêmes:

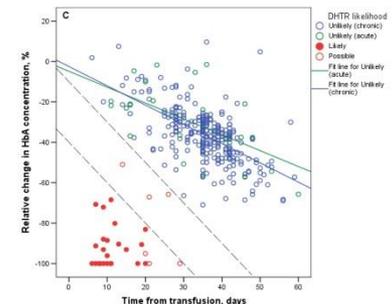
Absence de rendement
transfusionnel



défaillance multi
viscérale et décès

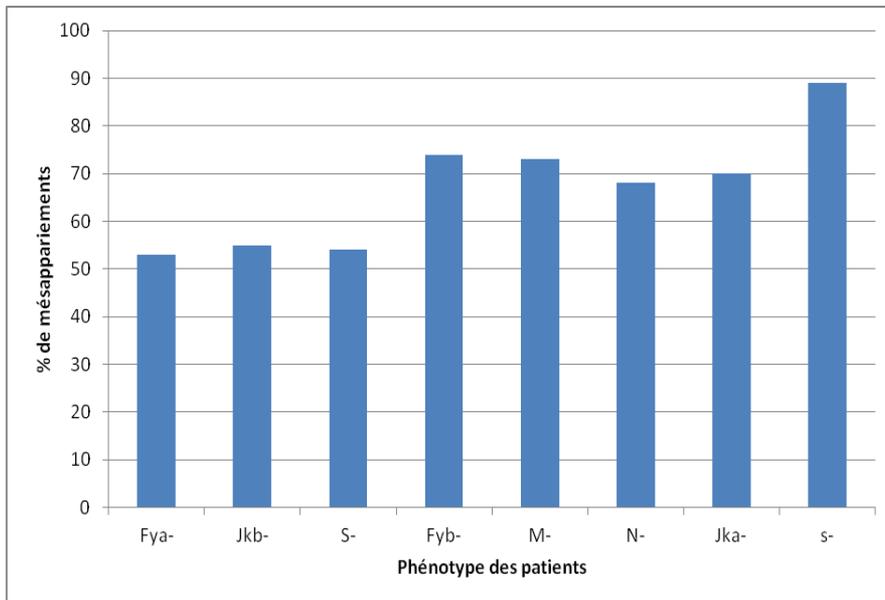
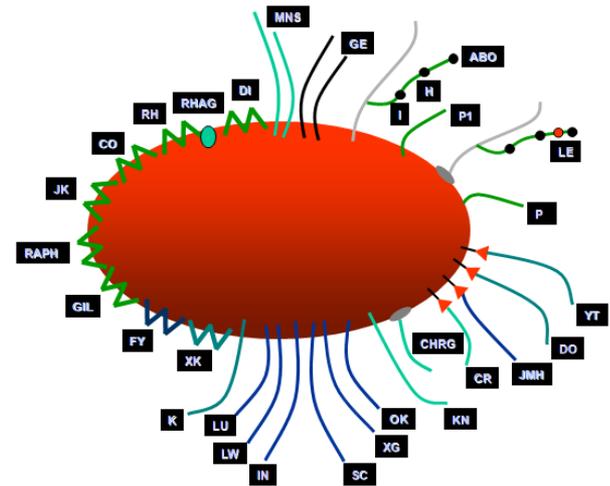


- Les RAI négatives ne protègent pas de la survenue d'un incident (30%)
- Un CGR permet une augmentation de 7 à 12% d'HbA
- Le contrôle du % d'HbA directement après une TF permet d'avoir une valeur de référence en cas de problème
- L'HbA (témoin du rendement) est retrouvée au moins 2 mois à 2 mois1/2 après la transfusion, le % d'HbA diminue lentement et progressivement



Exposition des patients aux antigènes immunogènes

	AFRO-ANTILLAIS	EUROPEENS
SYSTÈME RH	C-E-	C+ et/ou E+
SYSTÈME FY	Fya-Fyb-	Fya+ et/ou Fyb+
SYSTÈME JK	Jkb-	Jkb+
SYSTÈME MNS	S-	S+



Décision transfusionnelle

Risque d'hémolyse post TF (DHTR)

- ATCD de DHTR ou inefficacité transfusionnelle
- Patients peu ou pas Transfusés
- Présence d'une alloimmunisation



Peu de risque

- Patients déjà transfusés > 12 CG sans problème

Les indications transfusionnelles changent en fonction des ATCD transfusionnel des patients



Saignées

- Une saignée est proposée aux patients ayant un taux d'Hb supérieur ou égal à 11g/dl selon la symptomatologie.
- Même si leur taux d'Hb de base est supérieur à 11 g /dl
- Cela concerne surtout les patients SC , S beta+ thal et des patients sous HU avec augmentation du Taux d'Hb
- On peut instaurer un programme de saignées avec surveillance de bilan martial
- **Indications: signes d'hyperviscosité, complications neurosensorielles, priapisme.**

Hydroxycarbamide et Drépanocytose

- Actions multiples: diminution adhérence et nb GB, augmentation HbF, induction NO etc..
- a prouvé son efficacité dans
 - la réduction des CVO et STA
 - la réduction de la mortalité après 30 ans
 - La réduction de la protéinurie

indication :

- > 3 CVO avec hospitalisation ou STA
- insuffisance rénale débutante (EPO selon taux d 'Hb)
- anémie mal tolérée
- ulcère de jambe (controversé)
- AVC/ Vasculopathie cérébrale?

Médicaments à utiliser avec prudence :

- **Corticoïdes** : les corticoïdes ne doivent pas être utilisés sans précaution car ils peuvent déclencher des crises vaso-occlusives sévères. Si indication est formelle, il faut réaliser au préalable un échange transfusionnel.
- **AINS** : respecter les contre-indications habituelles. Ils sont notamment contre-indiqués en cas de suspicion d'infection, d'atteinte rénale ou de grossesse.
- **Benzodiazépines**: Elles risquent de provoquer une dépression respiratoire et une désaturation nocturne.
- **Diurétiques**: Ils augmentent la viscosité et provoquent une déshydratation aggravant la crise.
- **Morphiniques** à domicile contre-indiqués
- **IVG médicamenteuse**

Suivi patient drépanocytaire

- Consultation 2 fois par an et selon évolutivité.
- Bilan biologique à chaque consultation

- Bilan **ophtalmologique** annuel puis selon ophtalmologue
- Bilan **stomatologique** annuel.
- **Echographie abdominale** annuelle

- **Echographie cardiaque** régulièrement et selon les comorbidités.
- **Radio de bassin** régulièrement et selon symptômes.

- **Bilan ORL** 1 fois avec audiogramme puis selon symptômes
- **EFR** une fois puis selon symptômes
- **IRM cérébrale** 1 fois puis selon résultats et symptômes.

Merci de votre attention

