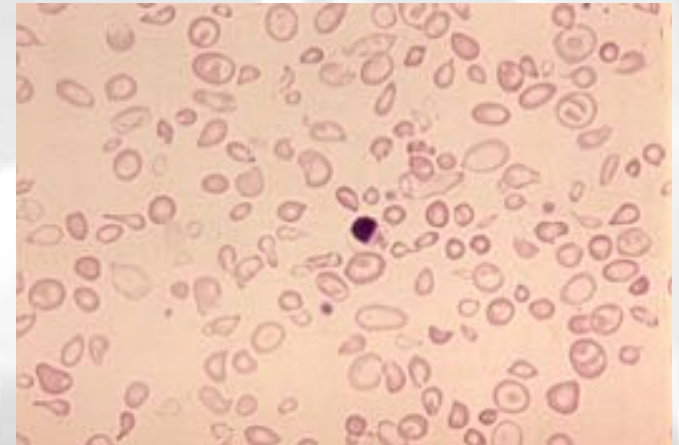
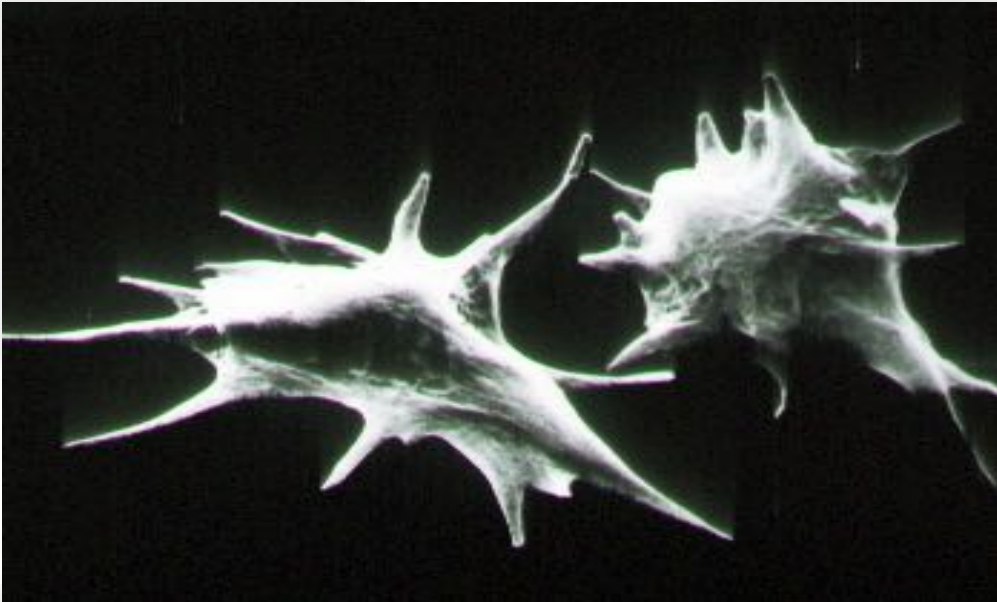


# Hémoglobinopathies

## Quelles urgences ?



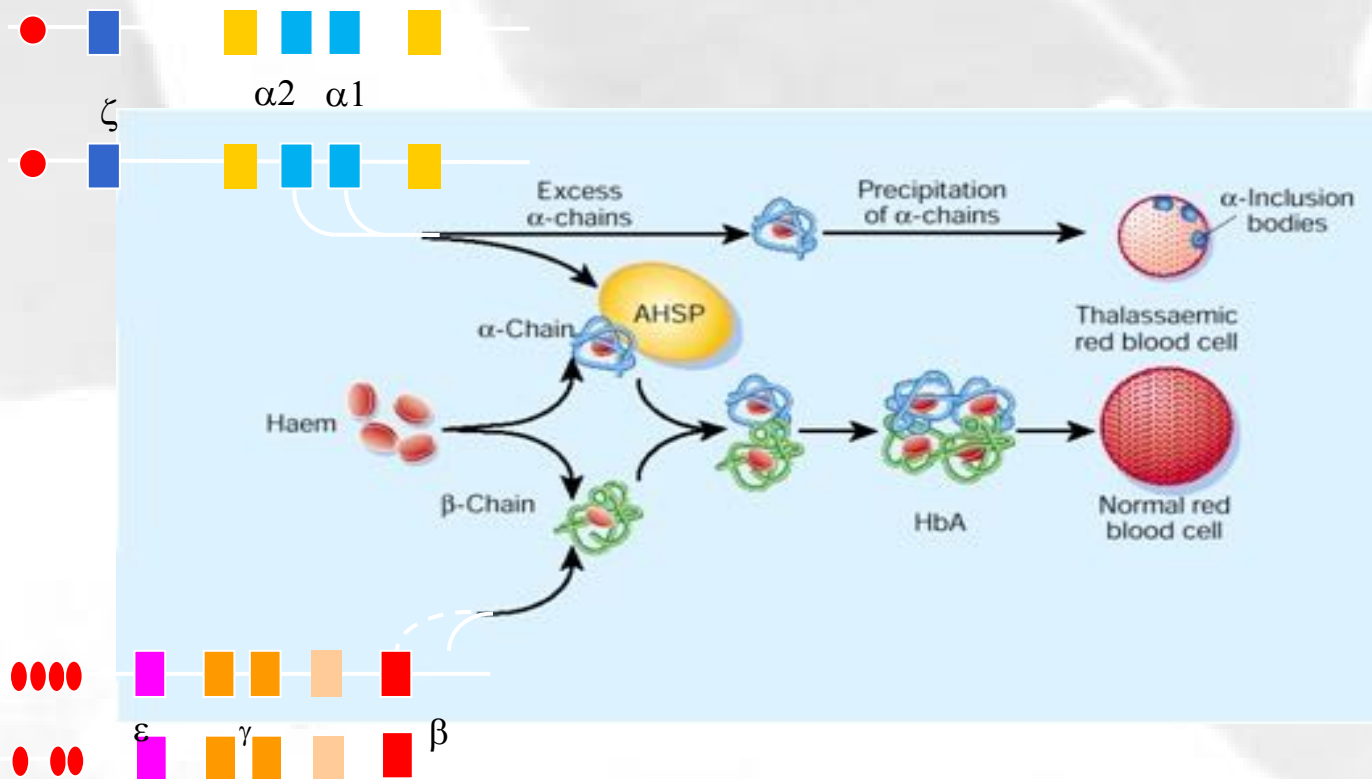
Eléna Foïs

Unité des maladies génétiques du globule rouge

Hôpital Henri Mondor.

# HEMOGLOBINE

4 genes  $\alpha$  ( $\alpha 1$  et  $\alpha 2$ ) sur les chr 16  
2 gene  $\beta$  sur les chr 11



# Hémoglobine normale

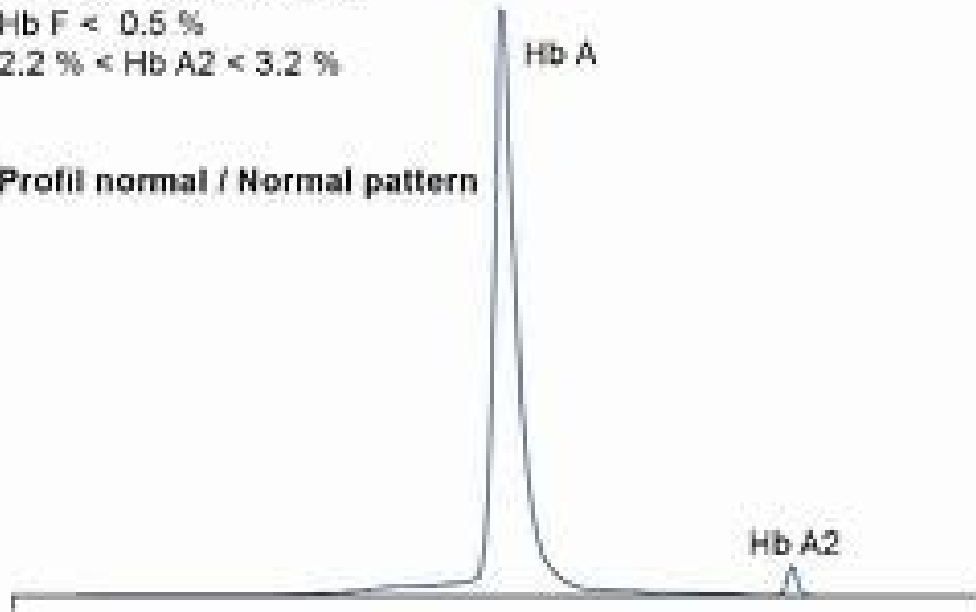
---

96.8 % < Hb A < 97.8 %

Hb F < 0.5 %

2.2 % < Hb A2 < 3.2 %

**Profil normal / Normal pattern**



# MALADIES HÉRÉDITAIRES DE L'HÉMOGLOBINE

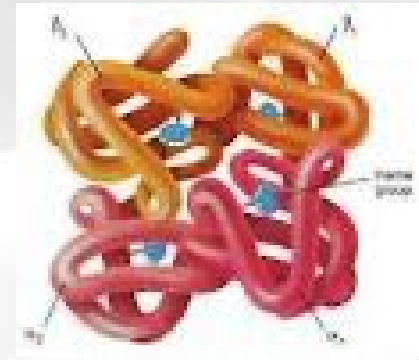
---

– ANOMALIES DE SYNTHÈSE DE L'Hb:

- $\alpha$  ou  $\beta$ -THALASSÉMIE

– ANOMALIES STRUCTURELLES DE L'Hb:

- **Syndromes DREPANOCYTAIRES**





# GENERALITES

---

- **Béta Thalassémies**

Atteinte

**CARDIAQUE+++**

- **Syndromes drépanocytaires**

- Crise vaso occlusive
- Syndrome thoracique aigu
- Priapisme
- Séquestration splénique/hépatique
- Accident vasculaire cérébral
- Cholestase aiguë
- Anémie aiguë
- Infections

# THALASSEMIES

---

- **Alpha thalassémie**

- **Délétion** 1,2,3,4 gènes  $\alpha$
- **4 gènes: hydrops foetalis: letal**
- **3 gènes: hémoglobinoase 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 ( $\beta^+$ ) ou non ( $\beta^0$ ) 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  $\alpha$  et  $\beta$  avec excès de chaînes  $\alpha$  libres qui forment des agrégats toxiques (corps de Heinz) pour les erythroblastes induisant une **erythropoïèse inefficace+++**

Le ratio  $\alpha$ /non  $\alpha$  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.

# Physiopathologie $\beta$ THALASSEMIE MAJEURE

Déficit en chaînes  $\beta$  partiel ou total

**Excès de chaînes  $\alpha$**

**ANEMIE  
ET  $\searrow$  APPORT  $O_2$   
AUX TISSUS**

Altérations cellulaires  
et membranaires  
Erythroblastes moelle osseuse

Hémolyse des globules rouges

Dysérythropoièse

**Transfusions**

Splénomégalie

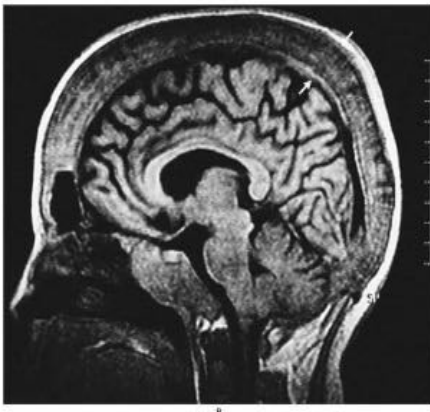
Anomalies squelettiques  
(Ostéopénie,  
déformations)

Hyperabsorption  
de fer

**SURCHARGE EN FER**

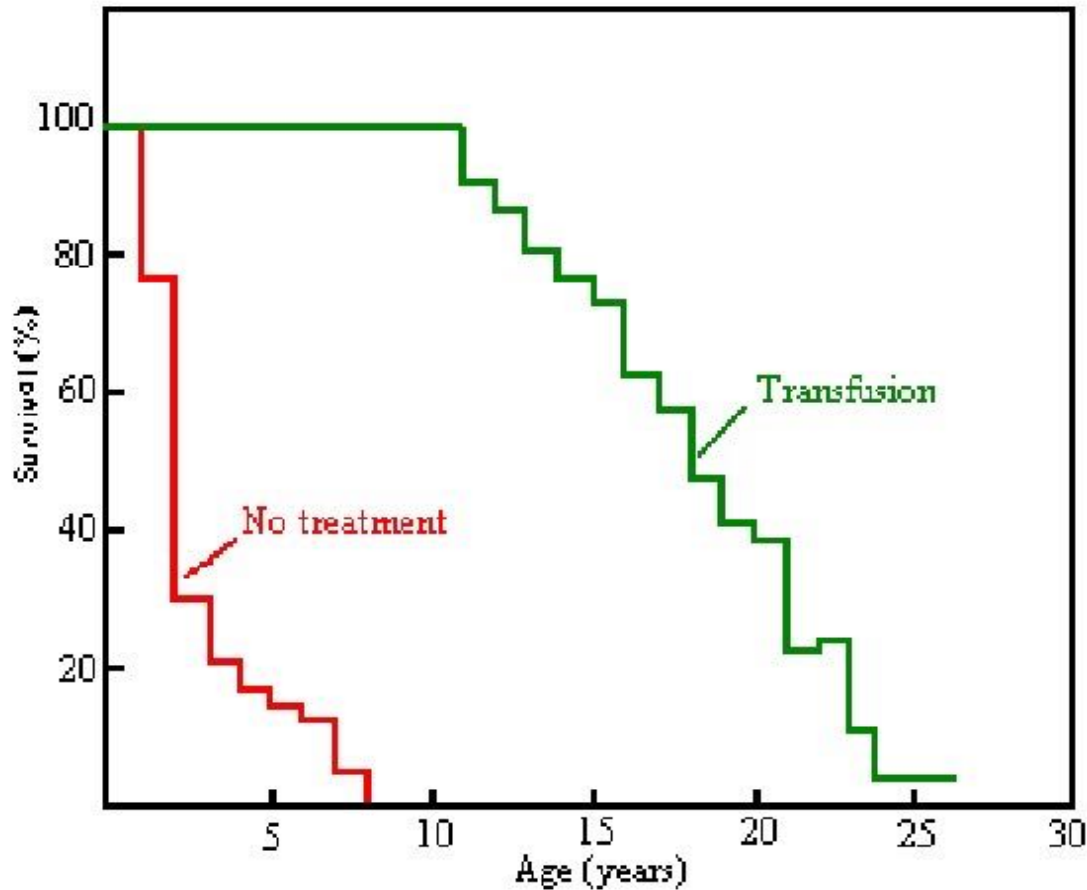
# Beta thalassémie majeure

---

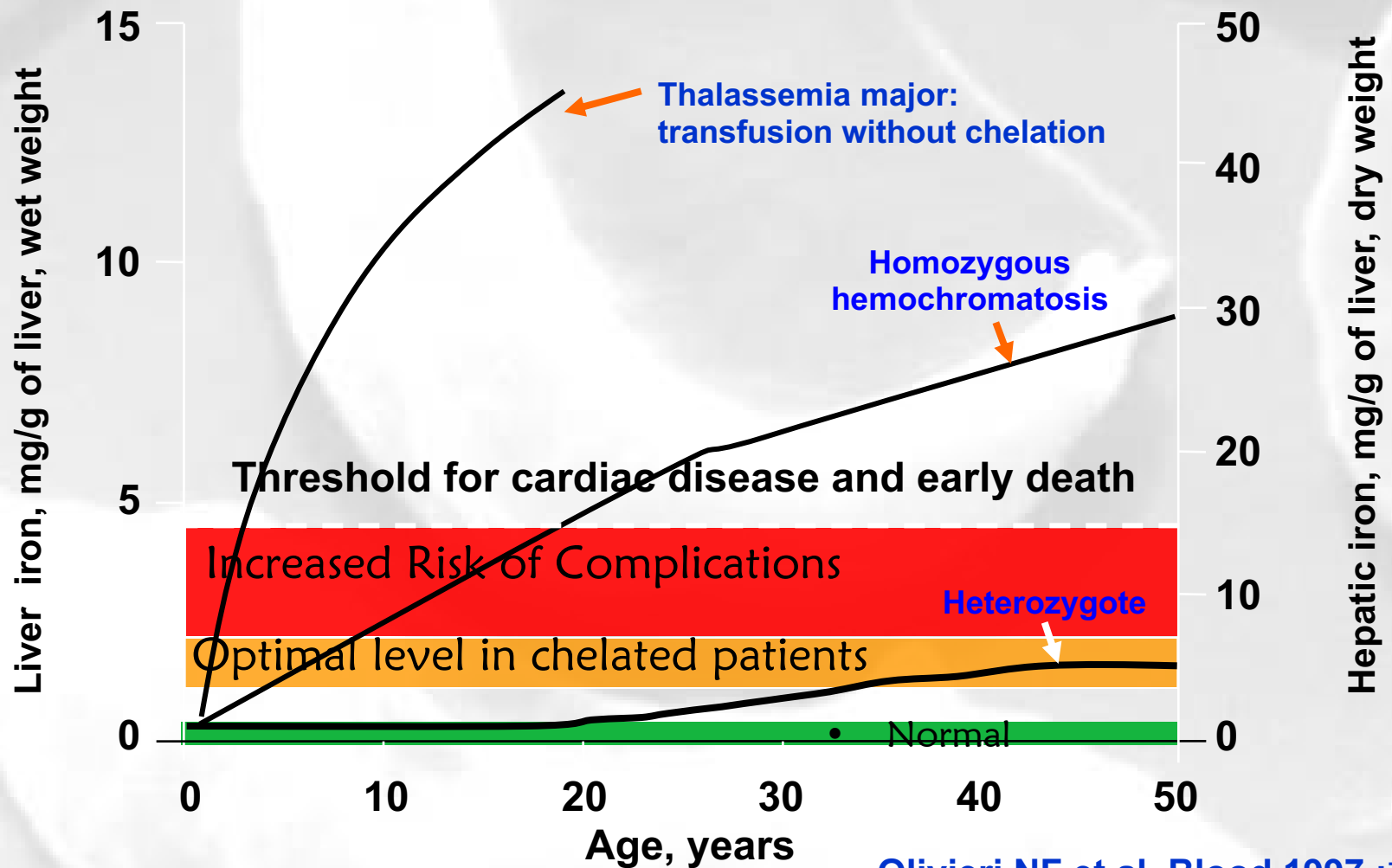


# Thalassémie majeure effet bénéfique des transfusions

---



# Corrélation entre le contenu hépatique en fer et le pronostic Thalassemie et hémochromatoses héréditaires



Olivieri NF et al, Blood 1997 :739

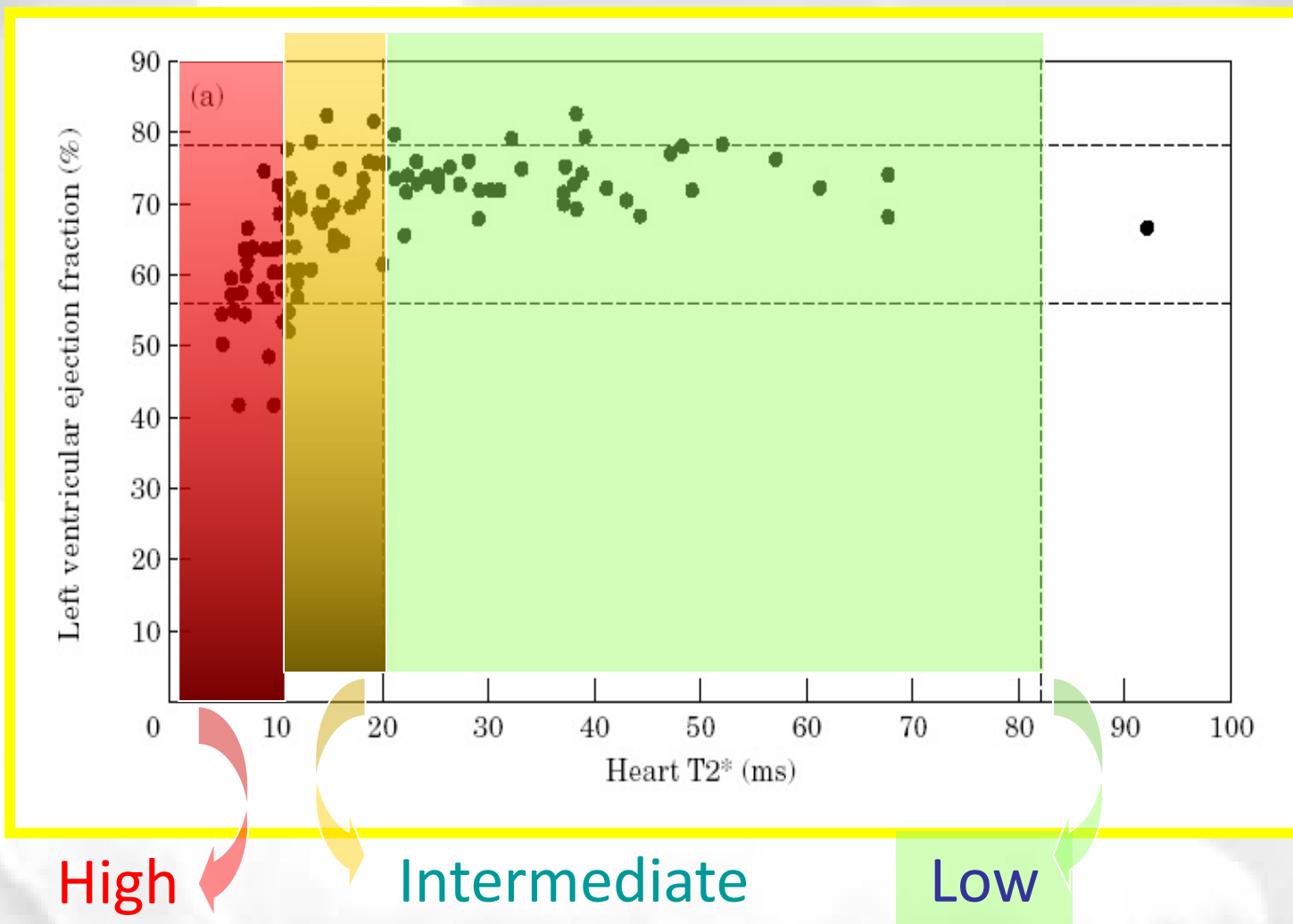
# Surcharge en fer et atteinte cardiaque

---

- 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 ?

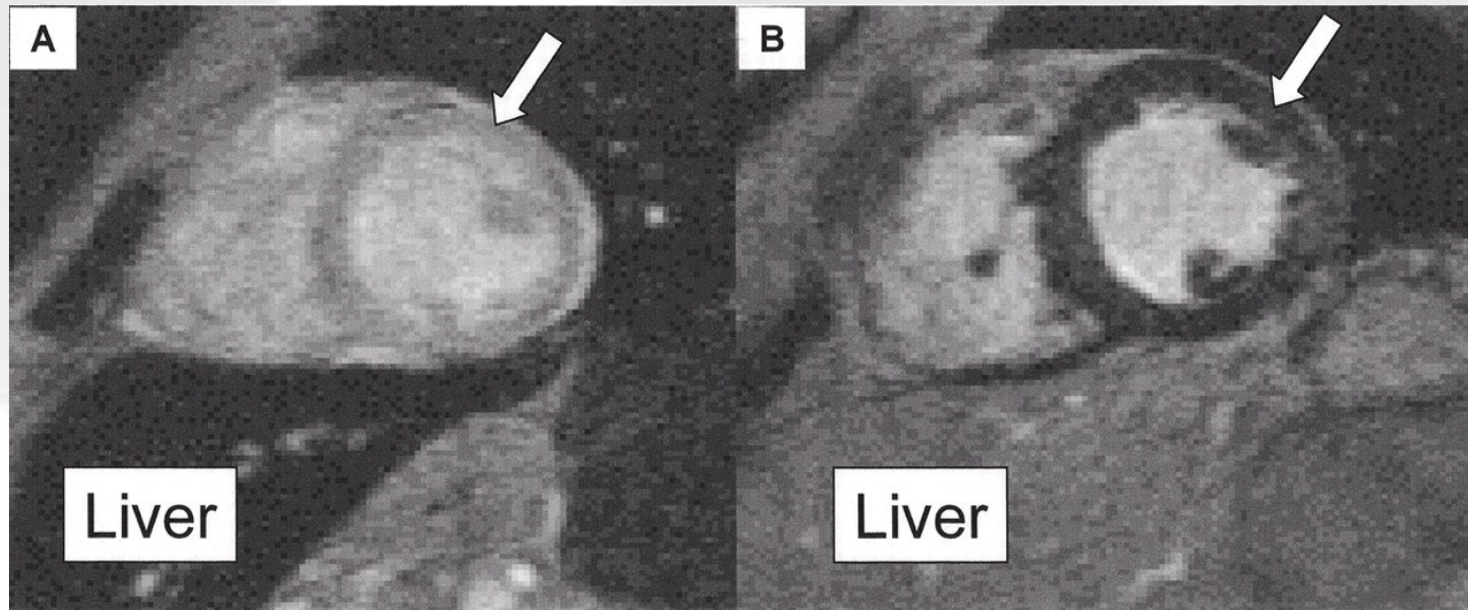


# T2\* - Risque cardiaque



# IRM et surcharge martiale

---



**Cardiovascular Function and Treatment  
in  $\beta$ -Thalassemia Major**

A Consensus Statement From the American Heart Association

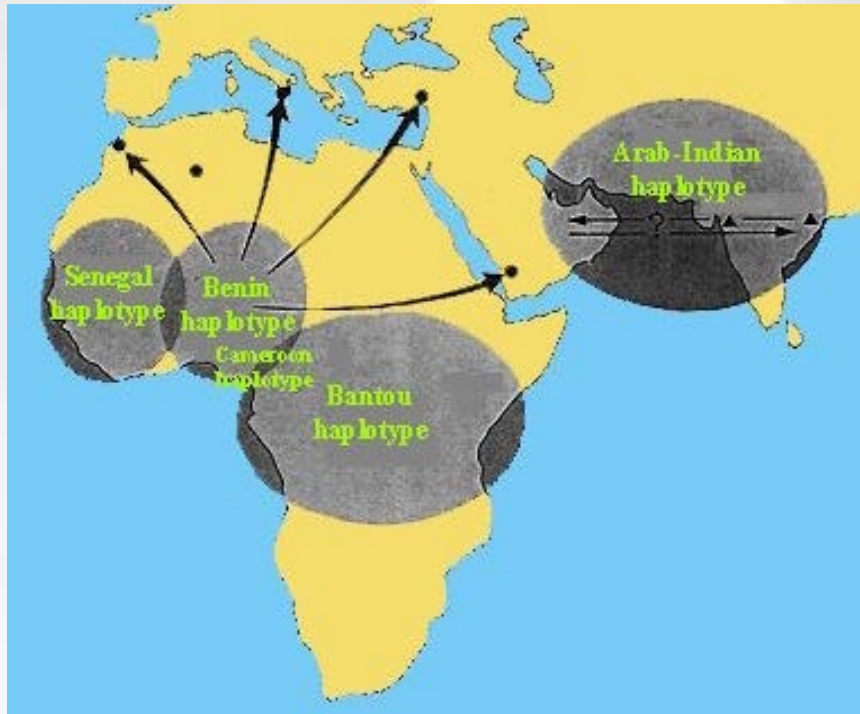
*Circulation 2013*

**Décompensation cardiaque**

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 (Mg<sup>2+</sup>, cordarone,  $\beta$  bloquant ?)
10. Transfusion si besoin pour Hb entre 10 et 12 g/dl

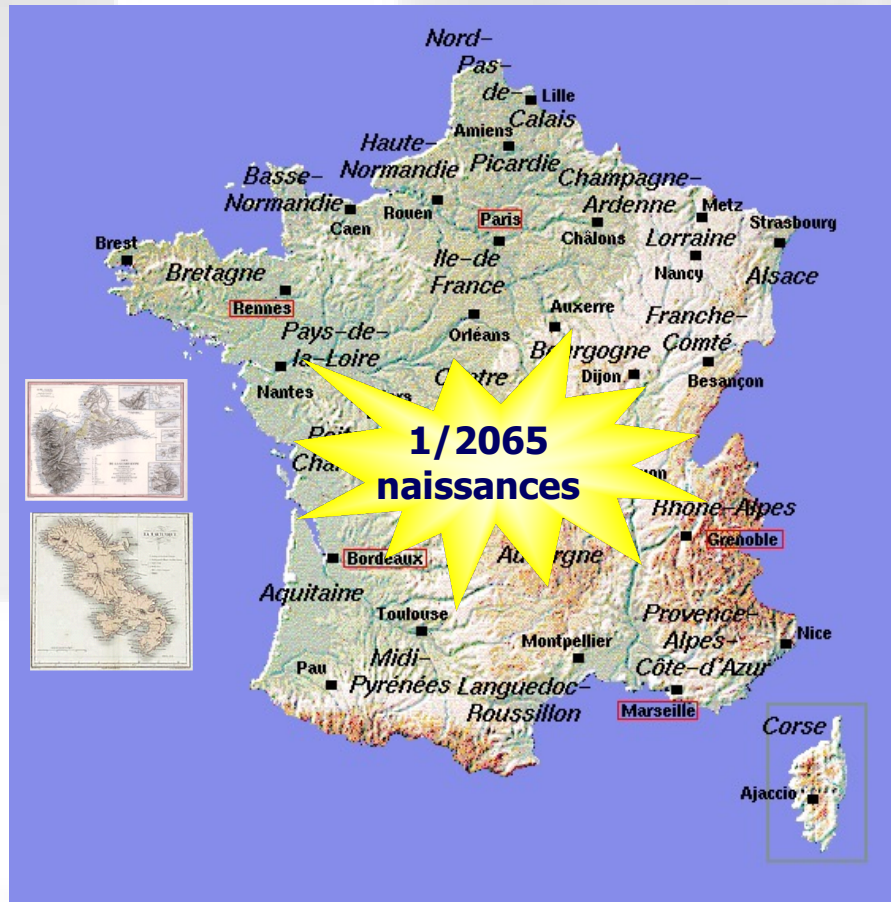
# Apparition et persistance de la mutation $\beta^S$ au cours du temps

---





# EPIDEMIOLOGIE EN 2010



**PARIS-IDF**  
**1/750**  
**naissances**

**Projection: 20 000 patients en 2020**

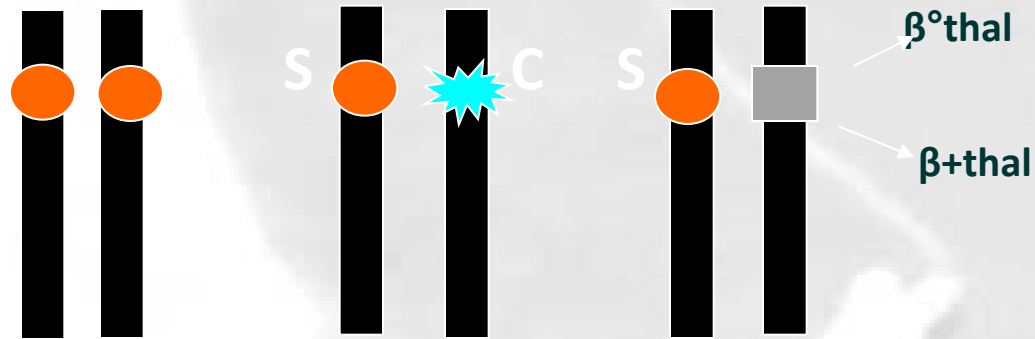
Hémoglobines normales	Hb A	$\alpha 2\beta 2$
	Hb A2	$\alpha 2\delta 2$
	Hb F	$\alpha 2\gamma 2$

mutation au niveau du codon 6 du gène  $\beta$

GAG ac glutamique GTG valine → HbS

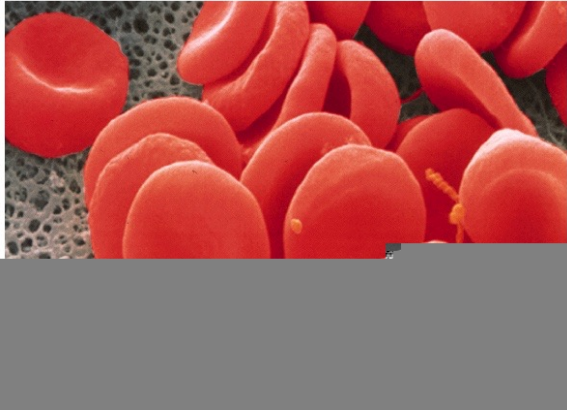
GAG ac glutamique AAG lysine → HbC

# Les syndromes drépanocytaires majeurs

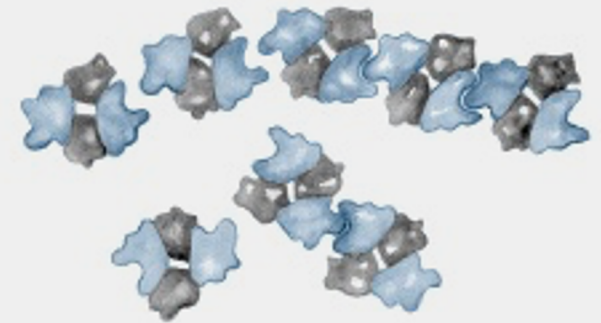
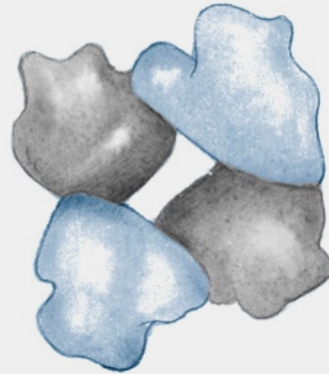


	anémie	Fréquence CVO	hémolyse
SS	+++	+++	++
S $\beta^{\circ}\text{thal}$	+++	+++	++
SC	Peu ou pas	+, rétinopathies, ostéonécrose	peu
S $\beta^{+}\text{thal}$	Peu ou pas	+, rétinopathies, ostéonécrose	peu

# La drépanocytose: maladie de l'Hb



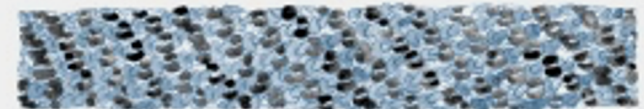
Hemoglobin A



Interaction between molecules



Strand formation



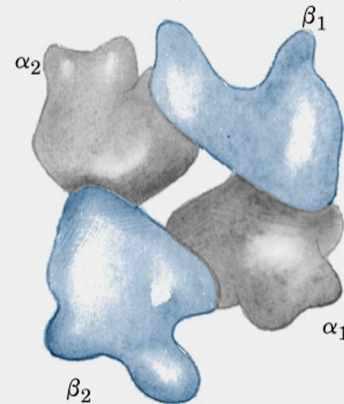
Alignment and crystallization  
(fiber formation)

(b)



(b)

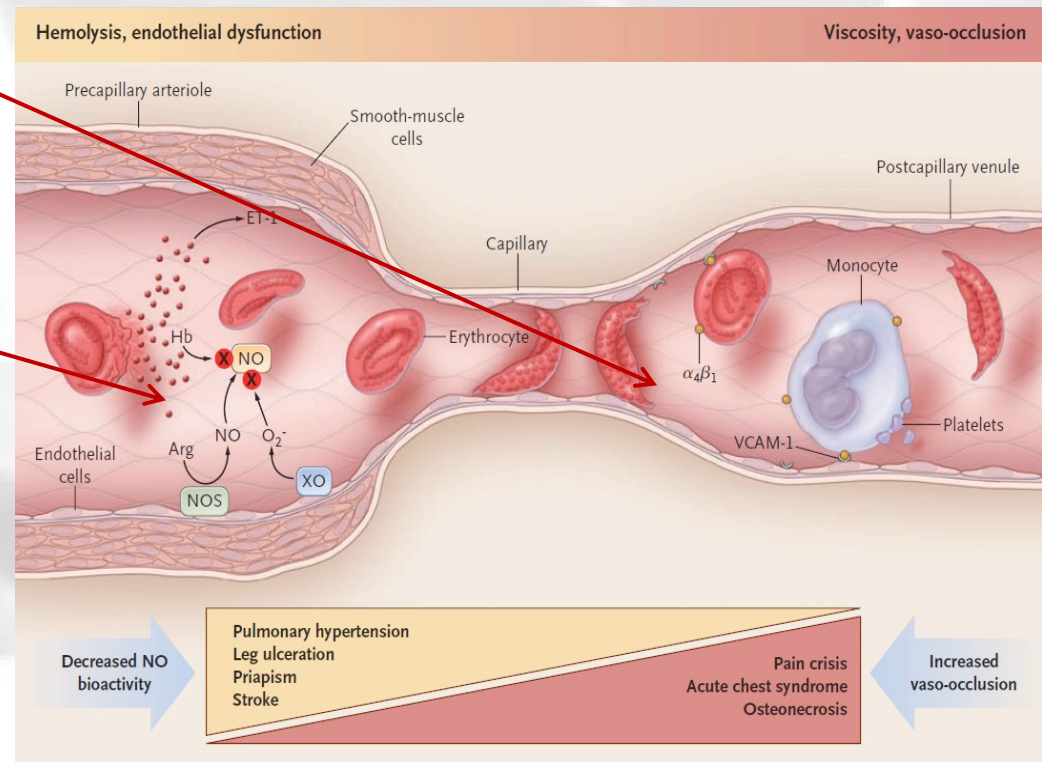
Hemoglobin S





## Mais aussi.....

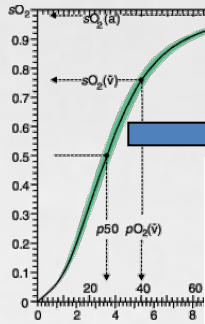
- Adhérence du GR à l'endothélium  
 récepteurs sous-endothéliaux  
 récepteurs GR – endothelium  
 récepteurs GB  
 stimulation adrénergique
- Disponibilité du NO  
 Hb libre capte le NO et sa biodisponibilité diminue
- Rôle d'Hb F (persistance de L'Hb F)
- Échanges ioniques  
 Canal de Gardos  
 Canal Kcl



**OBSTRUCTION VASCULAIRE+++**

# Facteurs favorisant la polymérisation de l'HbS

↘ délai de polymérisation



↗ 2-3 DPG  
↘ Ph  
Fièvre

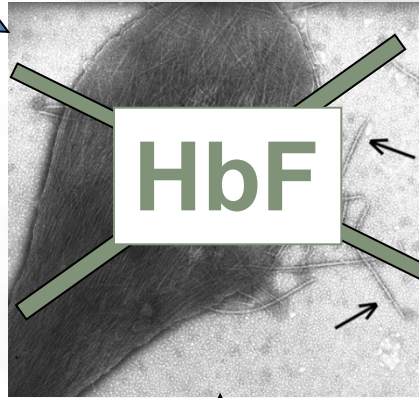
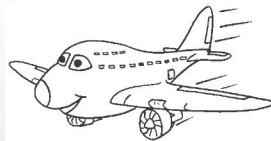
↗ [HbS]

activation KCC

Gardos

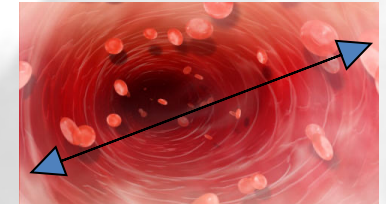
mutation β<sup>C</sup>  
HbC

↘ PO<sub>2</sub>



ralentissement du  
transit des GR

Adhérence des GR



↗ η

∅ Vaisseaux  
Δ de pression

# Syndromes drépanocytaires majeurs

## Quelles urgences ?

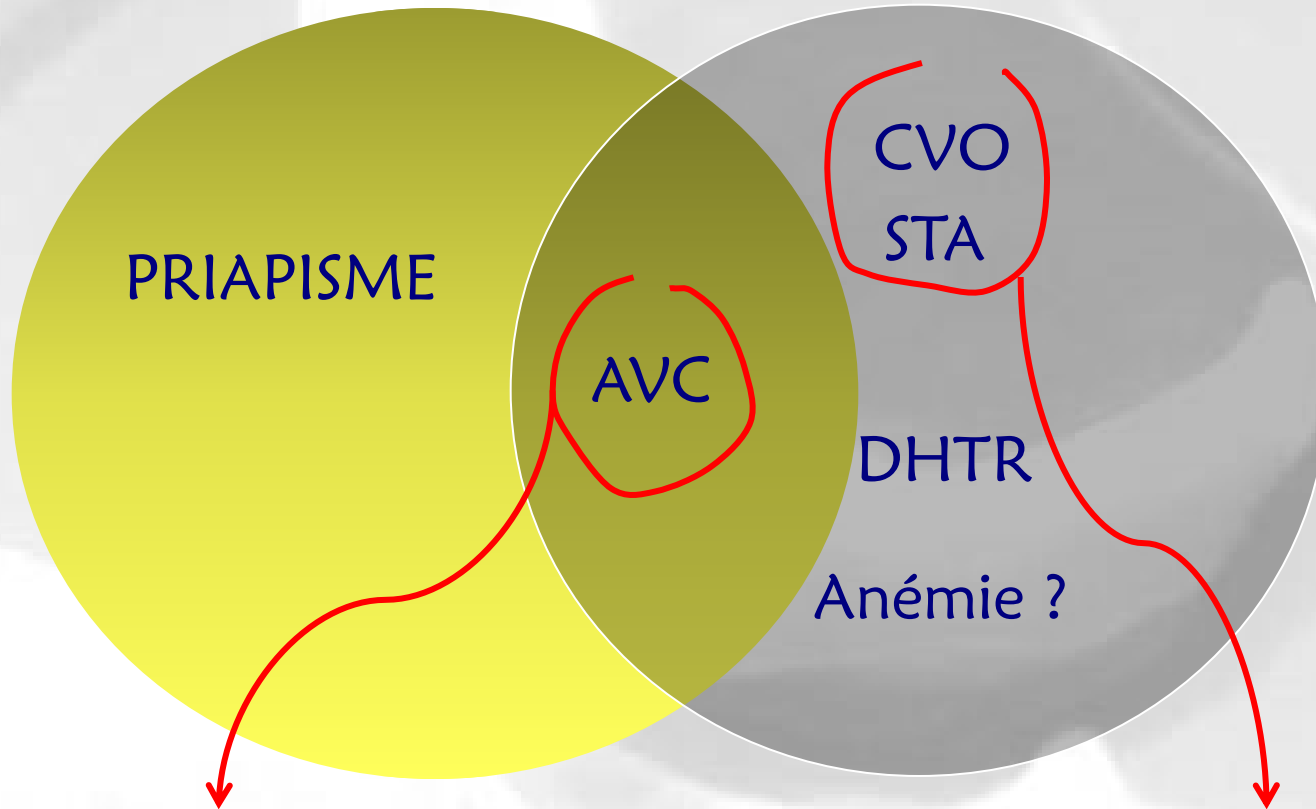
---

- Crise vaso occlusive
- Syndrome thoracique aigu
- Priapisme
- Accident vasculaire cérébral
- Anémie aiguë
- Infections
  
- Séquestration splénique/hépatique
- Cholestase aiguë

# Pronostic

fonctionnel

vital



PRIAPISME

AVC

CVO  
STA

DHTR

Anémie ?

Fréquence

1ere cause de mortalité  
Hors CVO/STA  
BEH 2015

50% de la mortalité  
BEH 2015

# Cause des décès

Causes de décès	%
Défaillance d'organe sur pathologie chronique	27%
<b>STA</b>	<b>17,7%</b>
Infection	15,6%
<b>Hémorragie cérébrale</b>	<b>11,4%</b>
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**

# 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! transaminases élevées, IR fonctionnelle
- Toujours demander la date de la dernière transfusion+++

# Crise Vaso occlusive (2)

---

- **Les sites douloureux peuvent être :**
  - unique ou multiples (localisation prédictive)
  - Changer de place au cours de la même crise
  - Fébricule possible
  - **ATTENTION** à la survenue d'un syndrome thoracique secondaire en cours d'hospitalisation

Nbr de crise/an	0	2	>3
homozygote SS	30%	60%	10%
hétérozygote SC	50%	48%	2%

# **Crise vaso-occlusive**

## **Traitement**

---

- 1) Calmer la douleur**
- 2) Hydrater**
- 3) Folates**
- 4) Oxygénothérapie si sat < 96%**
- 5) AINS ??? Autres antalgiques..**
- 6) Transfusion ??**



# ANTALGIE AUX URGENCES

---

- En France : utilisation de la morphine
- **TITRATION MORPHINIQUE** :
- Bolus de 0,1 mg/kg puis 3 mg toutes les 10minutes jusqu'à une ENS < 4, à refaire éventuellement.
- Pas d'intérêt à débit continu en terme d'efficacité antalgique et risque d'hypoventilation
- PCA peut servir de mode de titration mais ne dédouane pas d'une surveillance rapprochée

# PCA ou débit continu ?

---

- Comparaison PCA versus débit continu : résultats en faveur de la PCA à savoir :
  - Consommation moins importante de morphine dans le groupe PCA ( $p < 0,001$ )
  - Fréquence des effets secondaires moindres dans le groupe PCA (significatif)
  - Durée d'hospitalisation plus courte de 3 jours dans le groupe PCA mais non significatif
  - Rapidité d'antalgie plus courte dans le groupe PCA

*Eduard J. van Beers, American Journal of Hematology*

# Précautions avec les Morphiniques..

---

## Pas de morphinique à domicile:

- Syndrome dépressif fréquent
- Les obligations de la vie

Mésusage des opioïdes

Problème de dépendance très importante, car très rapidement les opioïdes sont pris en préventifs et la dépendance s'installe.

D'autre part les patients arrivent avec des complications plus graves

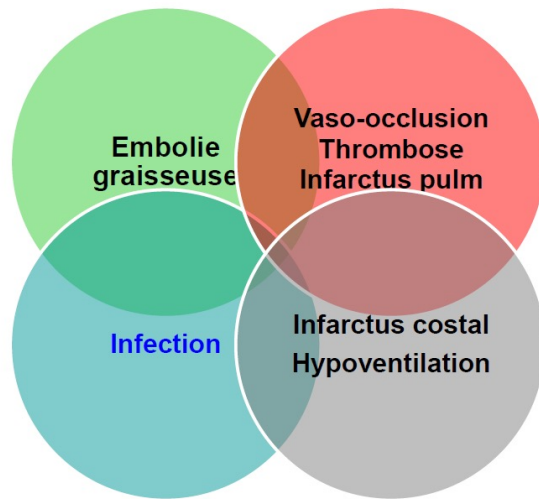
**Lors d'une CVO pas de opioïdes per os, transcutanée,....sauf si patients imperfusable ou gestion de la douleur difficile**

**Cas particulier : Insuffisant rénal: pas de PCA++++++**

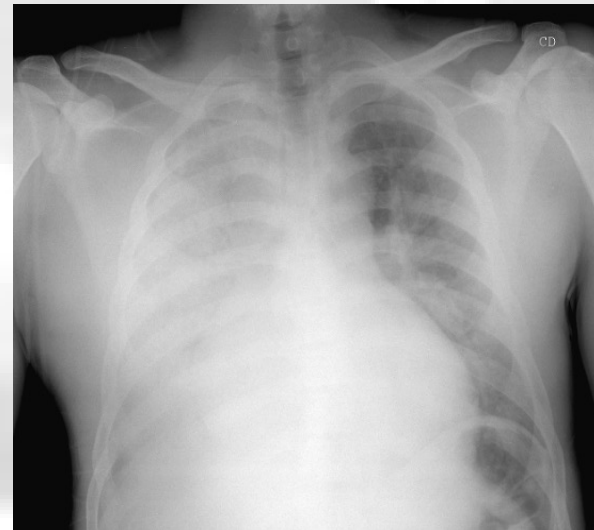
# Le Syndrome thoracique Aigu

---

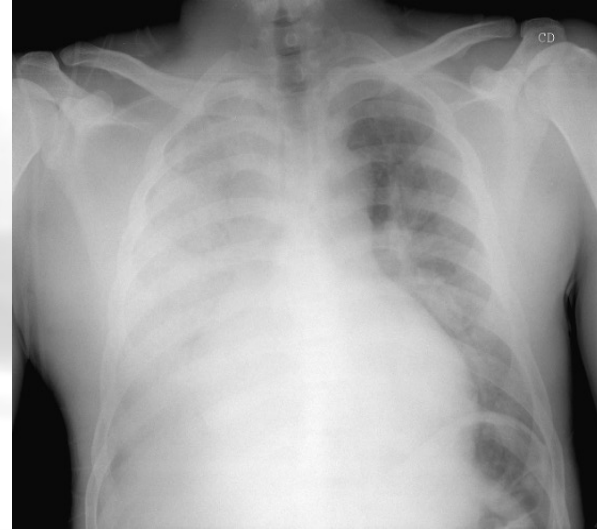
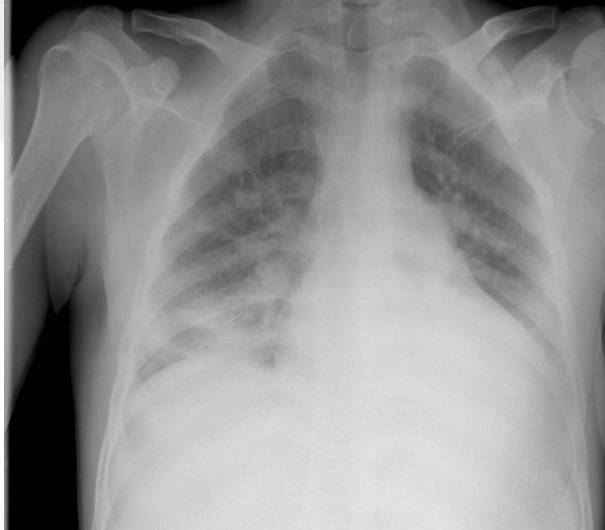
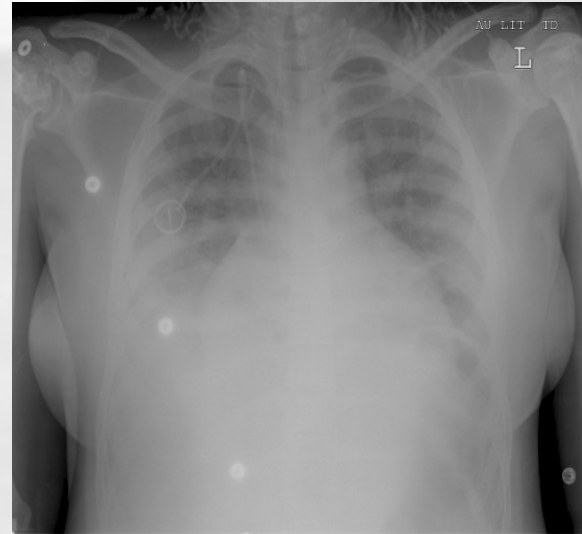
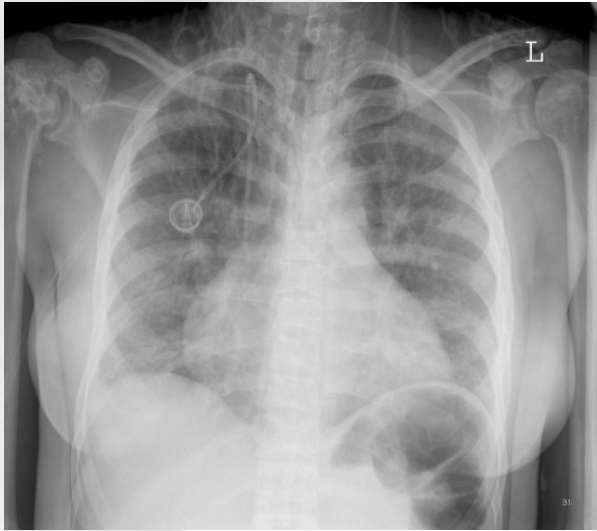
## Physiopathologie STA



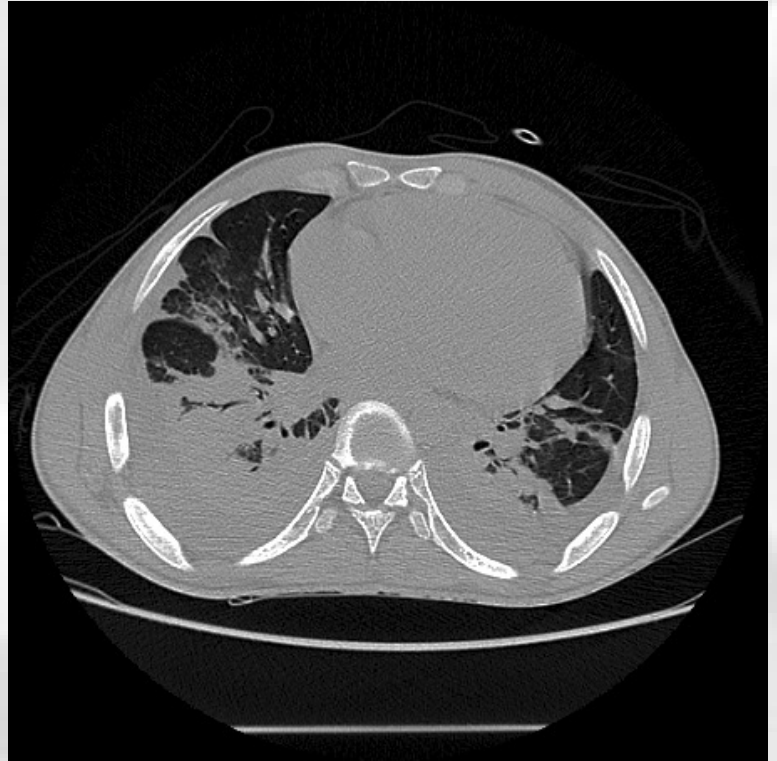
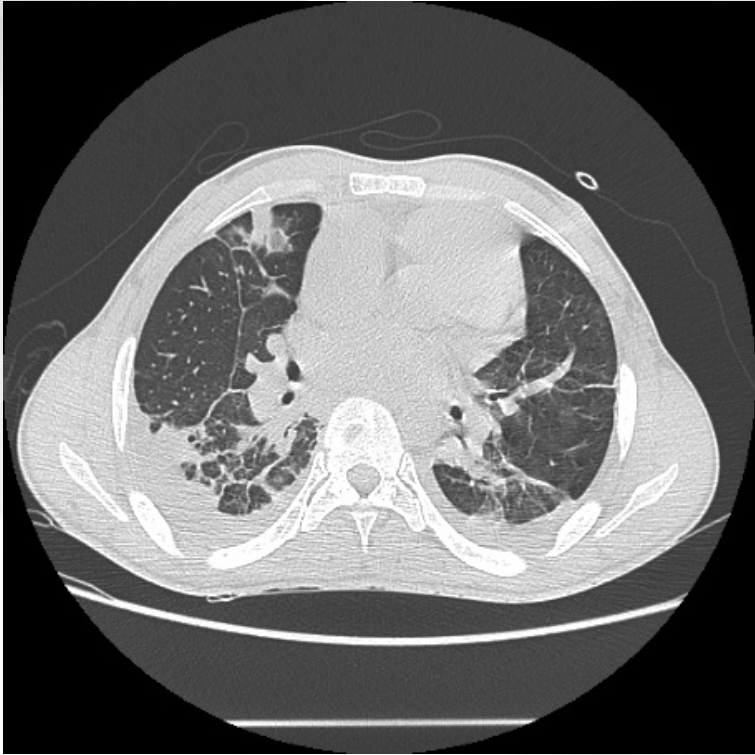
- Définition : douleur thoracique, dyspnée, fièvre, infiltrat pulmonaire.
- 20% des hospitalisations, grande cause de mortalité adulte jeune.



- Thrombose associée 17%



# Syndrôme thoracique aigu



# **Pulmonary Artery Thrombosis during Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease**

Armand Mekontso Dessap<sup>1,2,3</sup>, Jean-François Deux<sup>2,4</sup>, Nour Abidi<sup>1</sup>, Cécile Lavenu-Bombled<sup>2,5</sup>,  
Giovanna Melica<sup>6</sup>, Bertrand Renaud<sup>2,7</sup>, Bertrand Godeau<sup>2,8</sup>, Serge Adnot<sup>2,9</sup>, Laurent Brochard<sup>1,2,3</sup>,  
Christian Brun-Buisson<sup>1,2</sup>, Frederic Galacteros<sup>2,10</sup>, Alain Rahmouni<sup>2,4</sup>, Anoosha Habibi<sup>10\*</sup>,  
and Bernard Maitre<sup>2,11\*</sup>

121 Syndromes thoraciques

**16,5% Thromboses artères pulmonaires  
sans TVP**

*A clinical risk score for pulmonary artery thrombosis during acute chest syndrome in adult patients with sickle cell disease  
Winchenne et al, BJH 2017*

Score prédictif de l'existence d'une thrombose pulmonaire associée:

- taux d'hémoglobine > 8,2g/dl
- existence d'un facteur déclenchant
- Taux de plaquettes > 440 000/ml
- PCO2 < 38 mmHg

# 250 patients hospitalisés pour CVO

	<b>CVO</b> <b>81% (203)</b>	<b>STA</b> <b>19% (47)</b>
Durée CVO avant hospitalisation (h)	28,9±24,5	24,9±26
Durée hospitalisation (j)	5,24±3,9	9,98±5,8
Jour apparition du STA		3,2±2,75
<b>Transfusion</b>	<b>2,5%</b>	<b>44,6%</b>
Jour Transfusion	5,4±2,5	4,7±4,8



# Spirométrie incitative préventive

Bellet PS et al. N Engl J Med 1995

---

	Spirometry group n = 19	Non spirometry group n = 19	P
Incidence of pulmonary complications	1/19	8/19	0.019

*« Incitative Spirometry is an effective treatment to prevent acute chest syndrome in patients with rib infarctions »*

# STA: Indication à un échange transfusionnel

- Clinique

- FR  $\geq 30$ /mn ou FR  $< 10$ /min
- respiration superficielle, difficulté à la parole,
- troubles de conscience
- anomalies auscultatoires étendues

- Gazométrie

hypoxie  $< 60$ mmHg  
Ph acide

- Radiologique

atteinte pulmonaire étendue

- Absence d'amélioration à 72 h

# Complications neurologiques

---

- **Céphalées:** 36% des enfants
- **Vasculopathie cérébrale:** sténoses, avec ou sans moya moya secondaire, anévrismes
- Ischémie silencieuse: 39% à 18 ans
- AVC ischémique: 1% enfants suivis, 11% avant l'âge de 20 ans
- AVC hémorragique: 3% enfants et 10% adultes

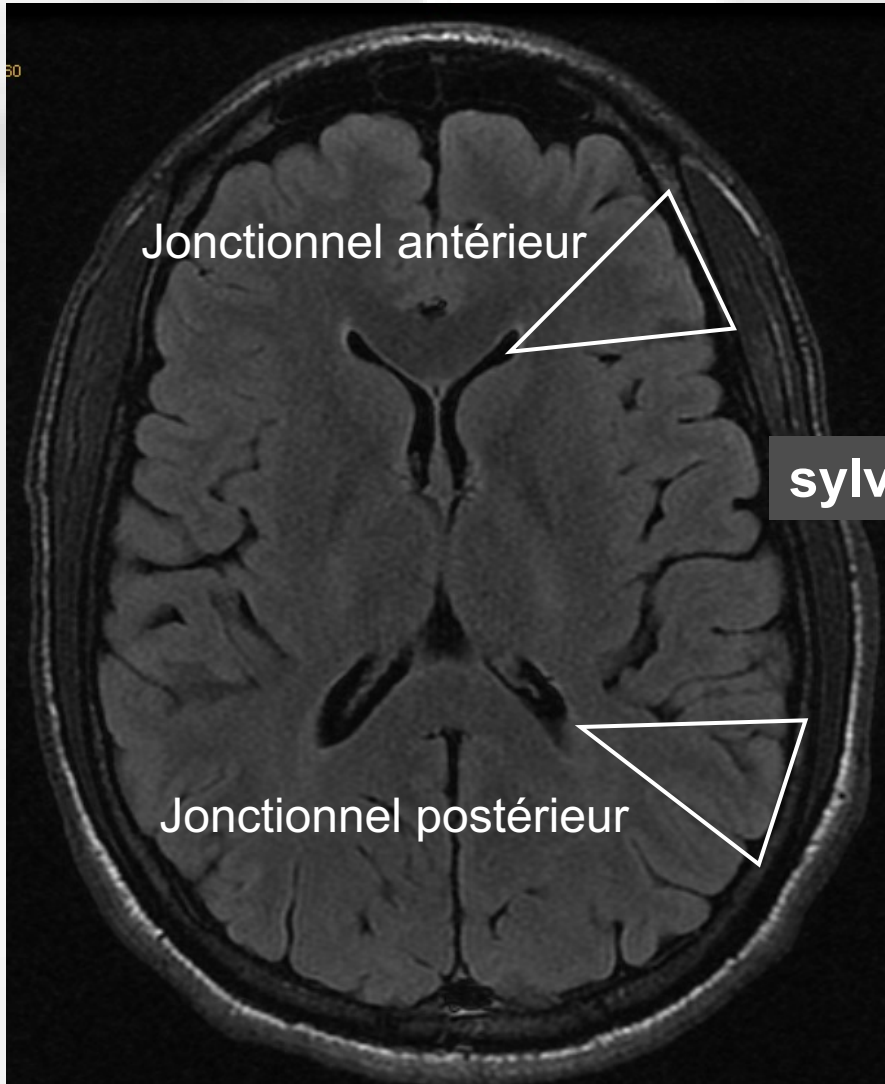
*De Baun et al, Blood 2016, Calvet et al, stroke 2015,  
Gueguen et al, 2014*

# Accidents vasculaires cérébraux

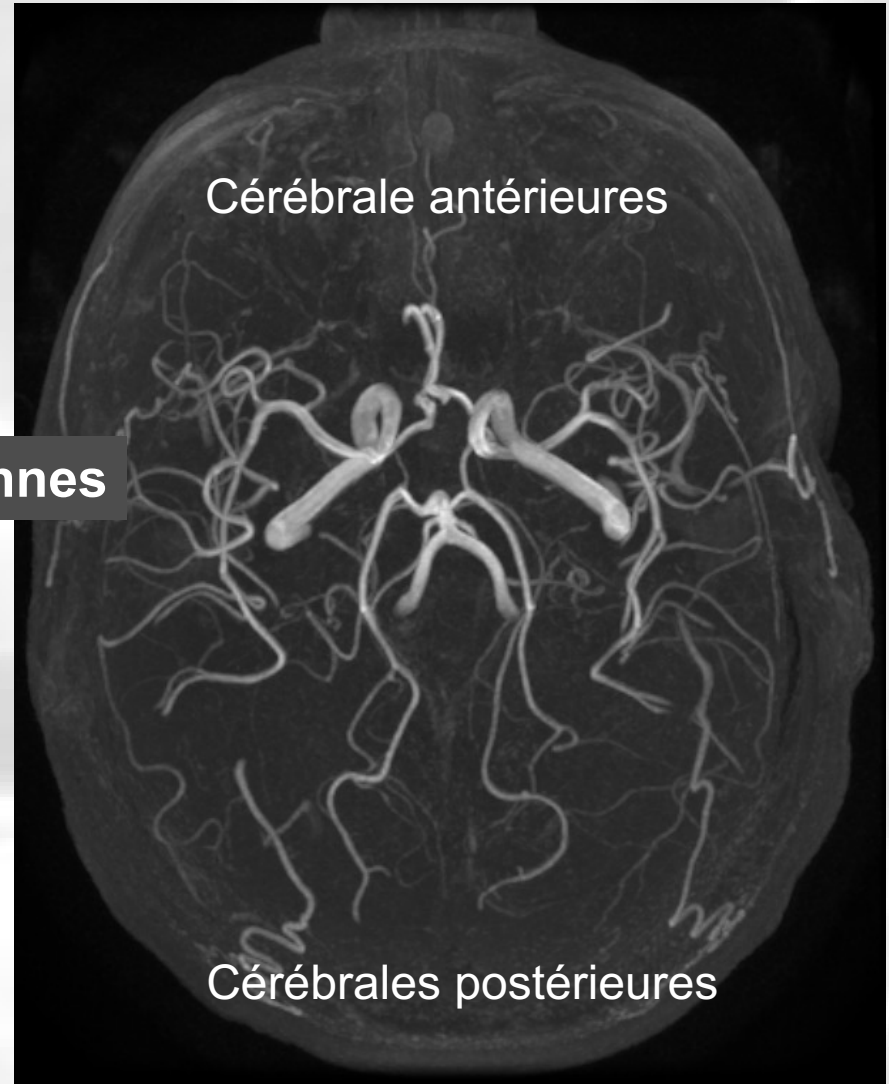
---

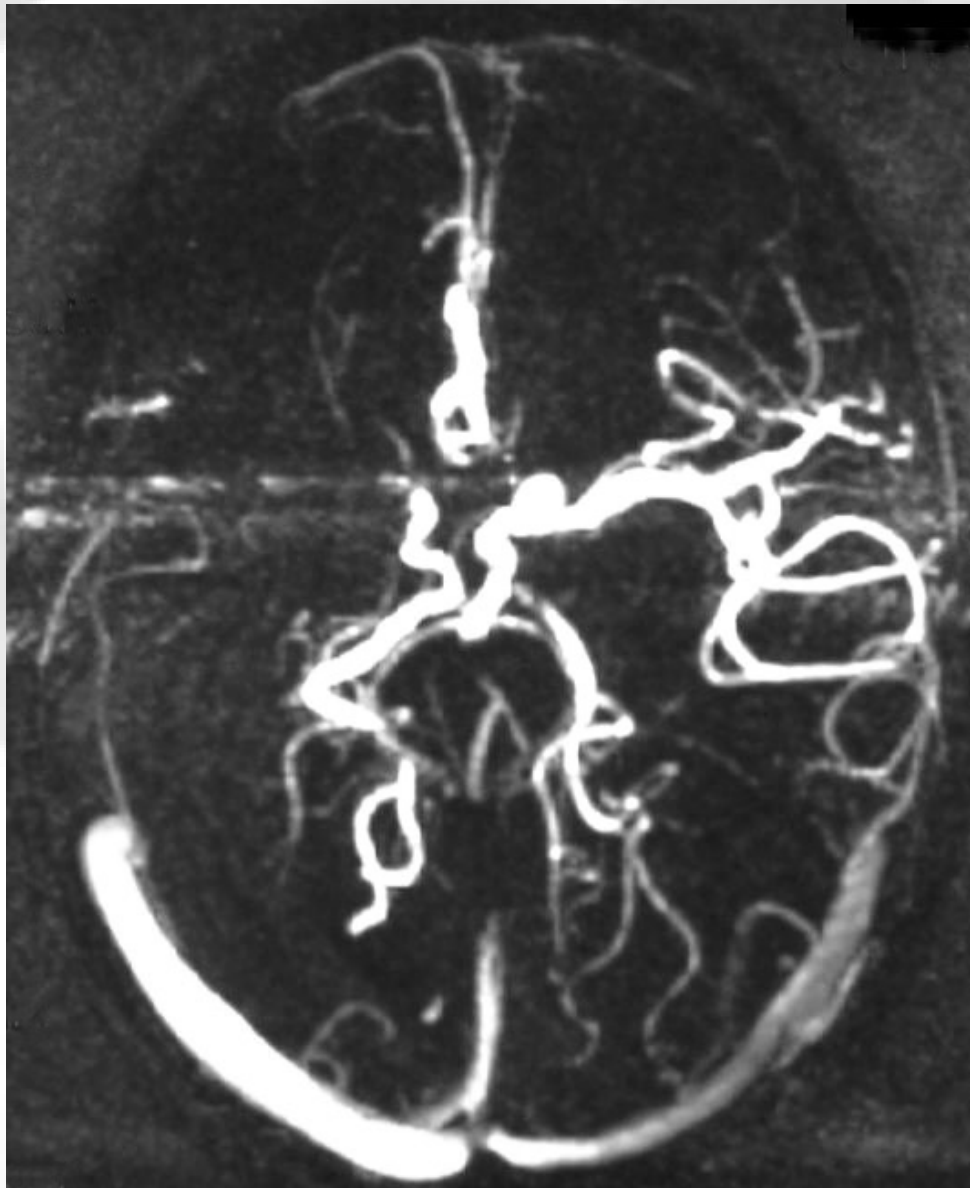
- **SS:**
  - AVC ischémiques ds l'enfance (age moy 7 a), hémorragiques après 30 ans, (age moyen survenue 30 a. )
  - 60% cas: vasculopathie, territoire carotidien,
  - récurrences (20-30%) surtout si vasculopathie et ds les 2 ans (non évitées par ET) et plus que chez l'enfant.
  
- **SC:**
  - ischémiques ou hémorragiques,
  - ts territoires, après 40 ans
  - pas de vasculopathie, FDR vasculaires++

# IRM/ARM normale



sylviennes



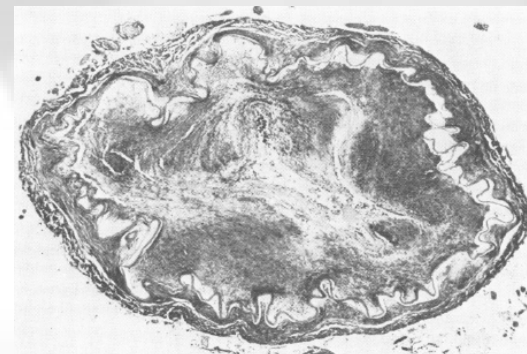
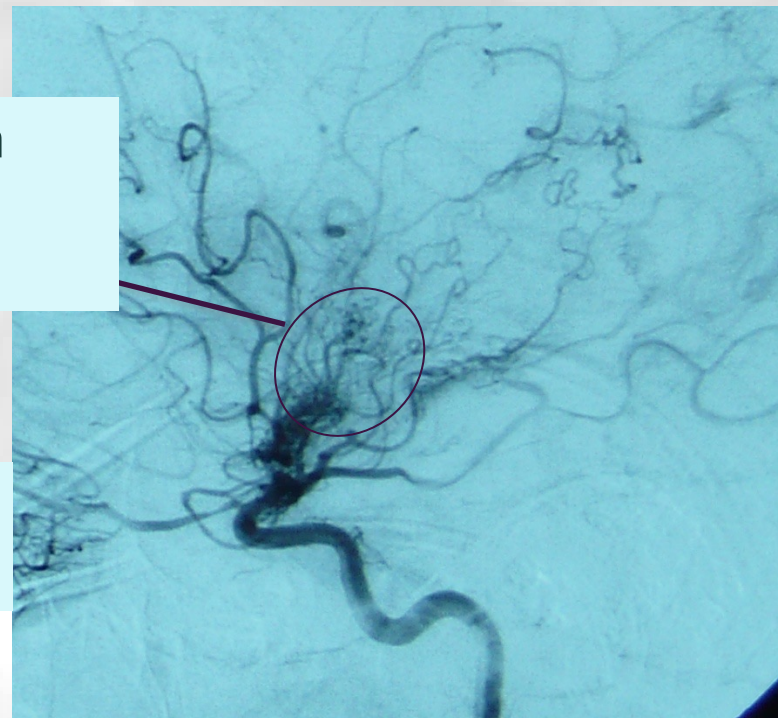
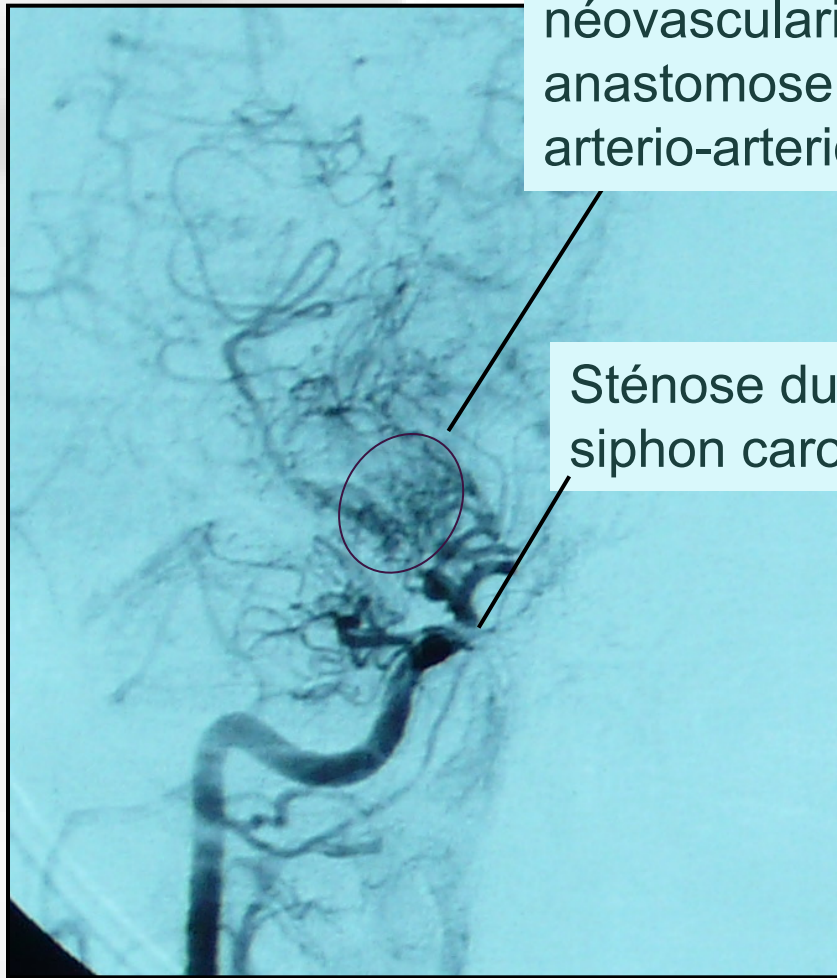




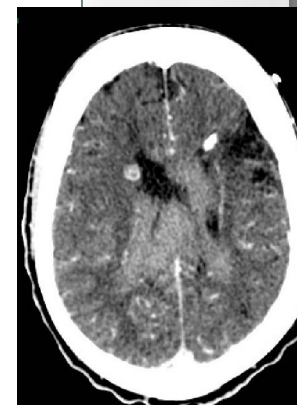
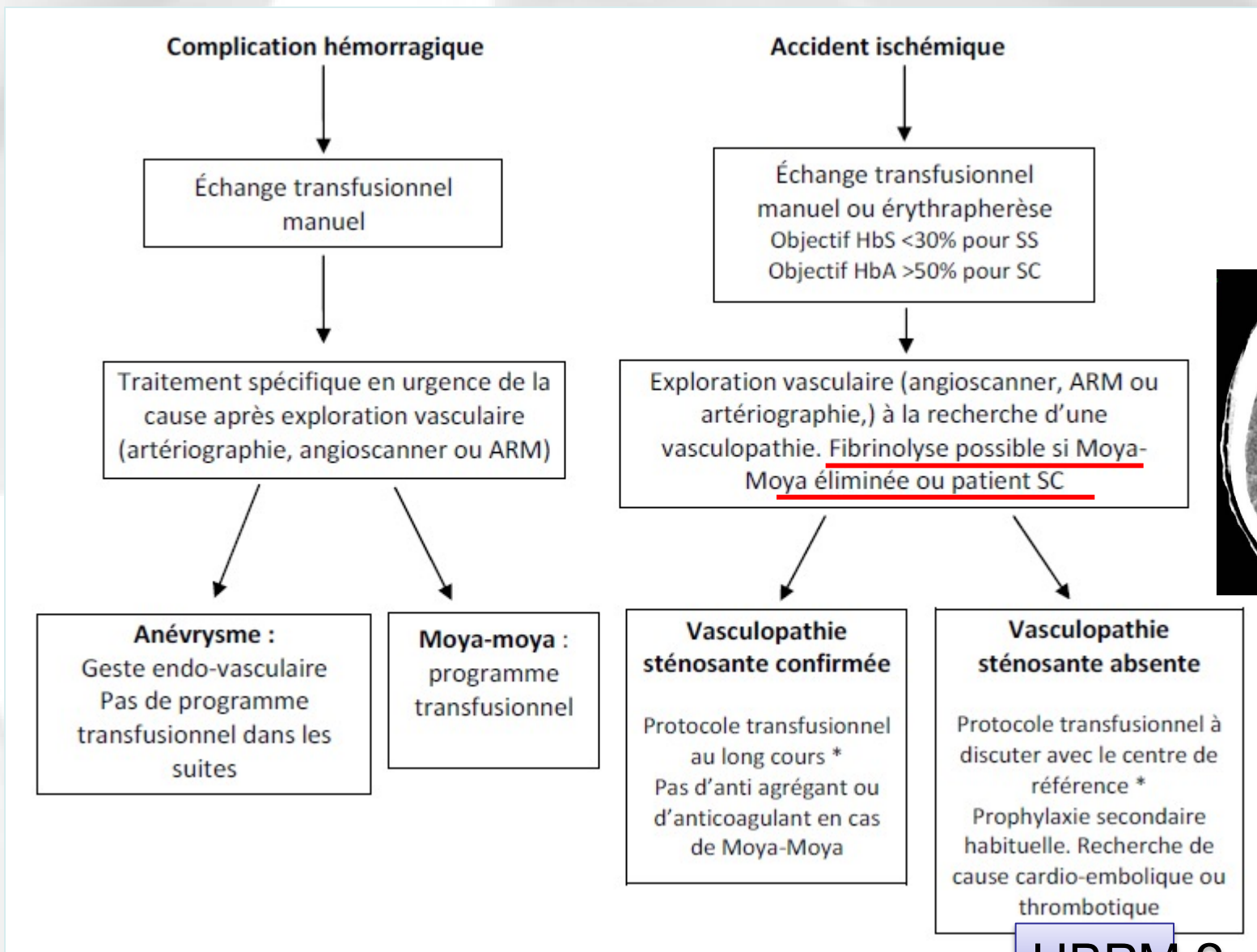
# Moya Moya

néovascularisation  
anastomose  
arterio-arteriolaire

Sténose du  
siphon carotidien



# 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, chibroproscar, saignées, HU..

# Priapisme : Modalités thérapeutiques

---

< 1 HEURE

étilefrine orale (20 à 40 mg/j)

> 1 HEURE

étilefrine en intracaverneux (10 mg). *Répéter à 20 min*

> 3 HEURE ou ECHEC

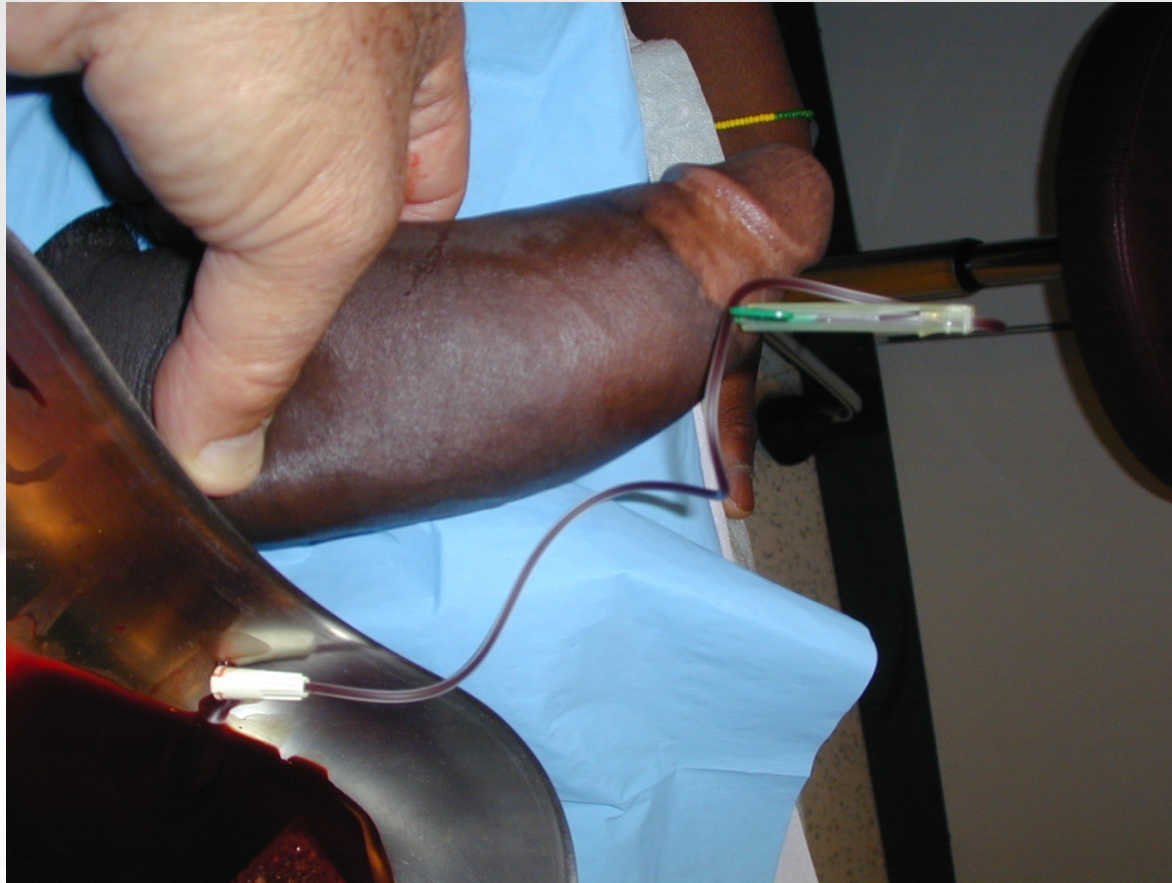
Drainage sans lavage  
puis injection d'étilefrine

échange transfusionnel en urgence  
Si échec chirurgie ?

Numéro d'urgence priapisme CETI : 01 56 54 27 20 (27 27), 24h/24, 7j/7  
Urgences ou Urologue de garde Henri Mondor

# Le drainage...

---



Evacuation par pression manuelle douce sans aspirer, jusqu'à avoir du sang rouge (19G ailettes)

# Séquestration

---

- **SPLENIQUE**

- 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

# Cholestase intra hépatique aigue

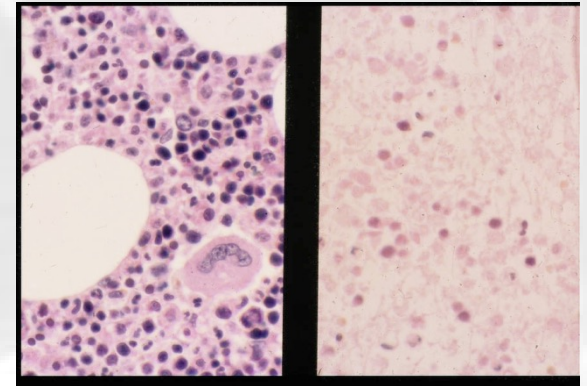
---

- Manifestation hépatique la plus sévère
- Rare: 17 cas rapportés.
- Douleur hypochondre droit fébrile, ictère
- Hyperbilirubinémie conjuguée
- Cholestase majeure
- Insuffisance hépatocellulaire et baisse du TP
- Insuffisance rénale aigue

# 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**

# Hémolyses retardées post-transfusionnelles

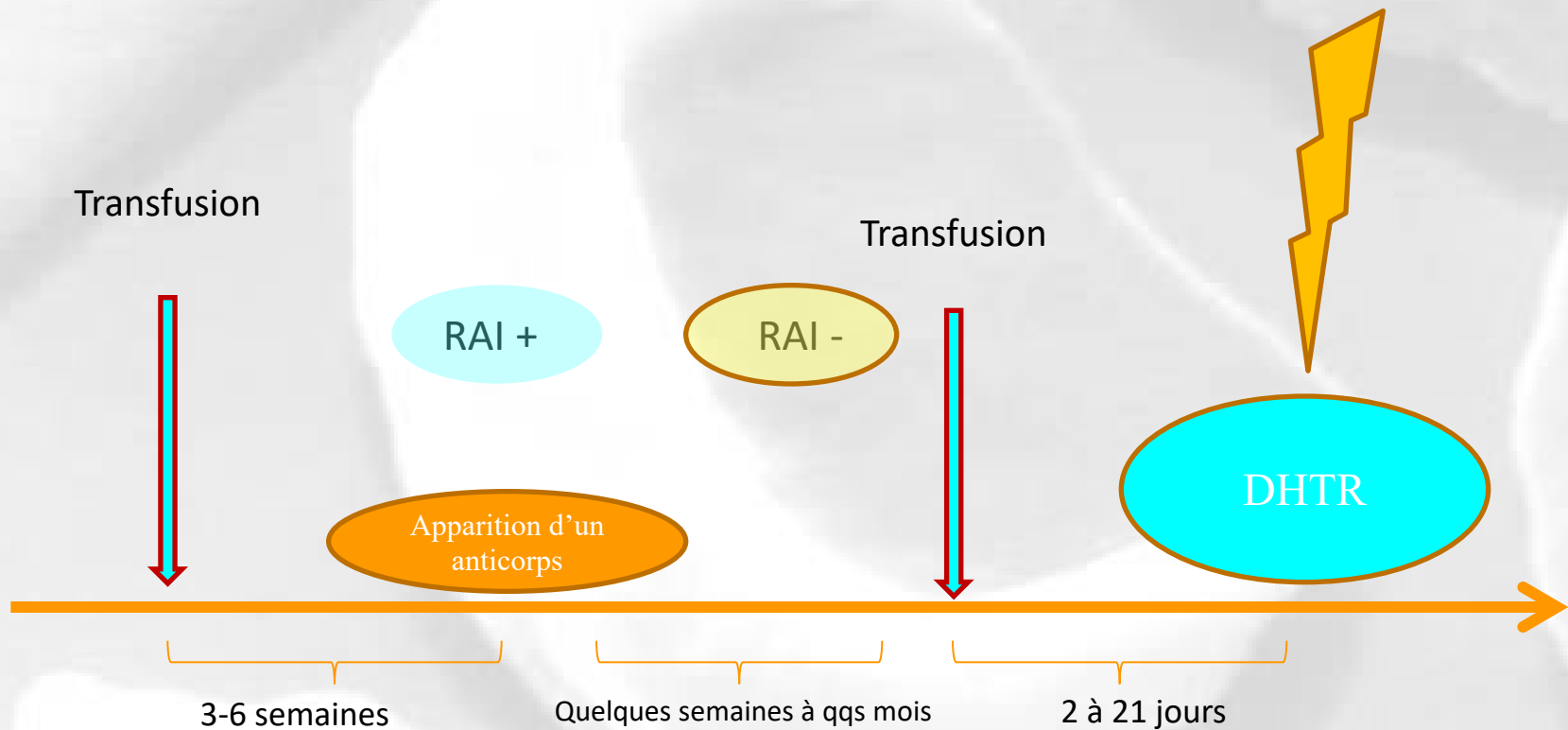
---

- 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:

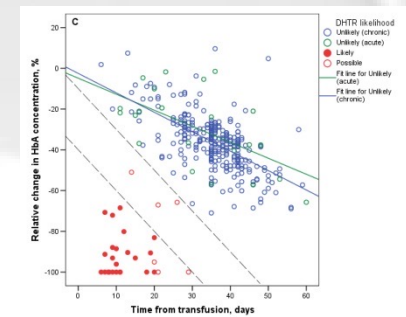
Absence de rendement  
transfusionnel



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 mois 1/2 après la transfusion, le % d'HbA diminue lentement et progressivement





# Comment transfuser ?

Taux d'Hb	Volume de la 1 <sup>ère</sup> saignée	volume du 2 <sup>ème</sup> saignée	Transfusion
< 7 g/dl	0	0	2 à 3 CG
7.5	0	150 ml	3 CG
8	0	200 ml	2 CG
8.5	0	250 ml	2 CG
9	200 ml	200 ml	2 CG
9.5	200 ml	250 ml	2 CG
10	250 ml	300 ml	2 CG
10.5	300 ml	300 ml	2 CG
11	300 ml	350 ml	2 CG
11.5	350 ml	350 ml	2 CG
12	350 ml	400 ml +/- 1 saignée le lendemain	2 CG



Sang phénotypé, Rh, Kell

+ tenir compte de l'historique des RAI

Attention aux ATCD transfusionnels

RISQUE DE DHTR

# 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

# 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 problèmes

# Les Infections

---

- Septicémie à pneumocoque rare chez l'adulte : sauf VIH +, risque peut être plus élevé chez les hospitaliers, et les enfant(s) drépanocytaire(s) à la maison
- Pulmonaires
- ORL, dents
- Urinaire (femmes surtout, grossesse) : risque de pyélonéphrite.
- Biliaire : cholécystite, angiocholite.
- Os : ostéomyélite (salmonelle ++)

# CONCLUSIONS

---

- Repérer les urgences vitales/fonctionnelles
- La surcharge cardiaque majeure est une urgence thérapeutique au cours de la thalassémie majeure
- Toute CVO peut devenir sévère quelque soit le génotype
- Augmentation de prévalence des atteintes chroniques d'organe au cours de la drépanocytose
- Vigilance: grossesse