

# Hémoglobinopathies

Agathe Masseau

Service de médecine interne

CHU Nantes

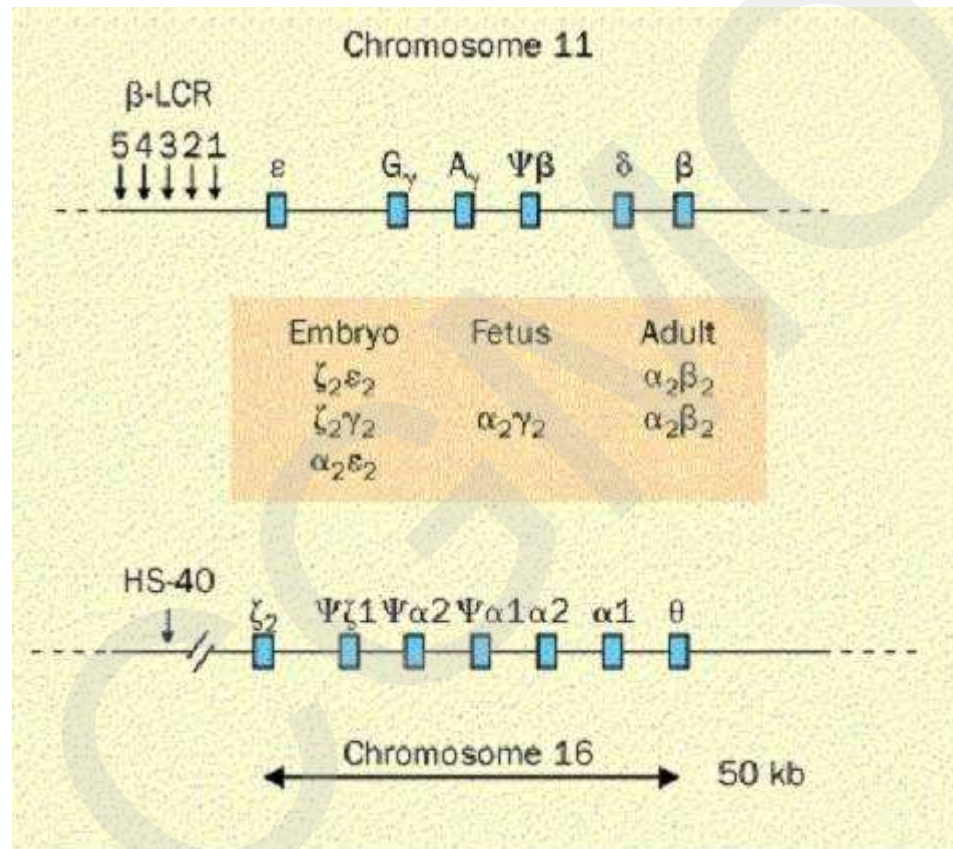
CC maladies constitutionnelles et héréditaires du GR

« [agathe.masseau@chu-nantes.fr](mailto:agathe.masseau@chu-nantes.fr) »

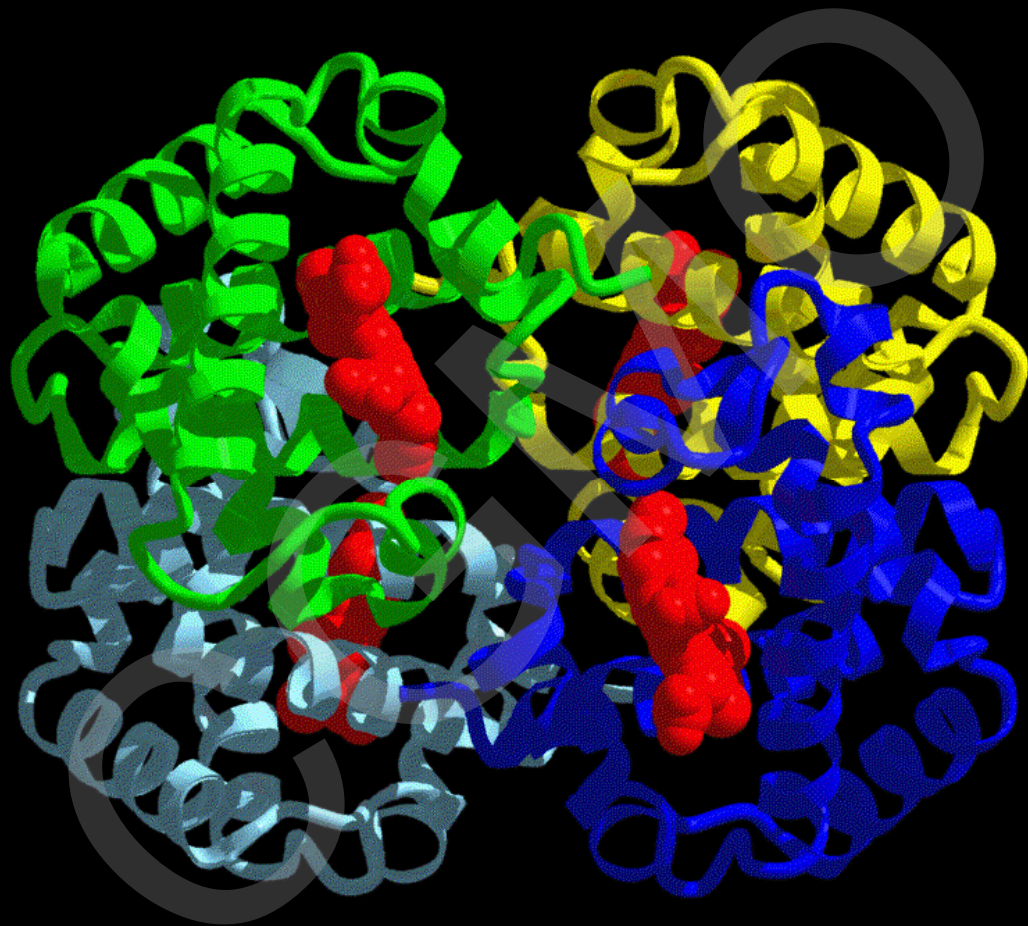
# hémoglobinopathies

- Maladies génétiques
  - Drépanocytose: anémie normocytaire, hémolyse intra vasculaire
  - Hémoglobine E: anémie microcytaire
  - Thalassémie: anémie microcytaire

# Les GENES DE L'HEMOGLOBINE

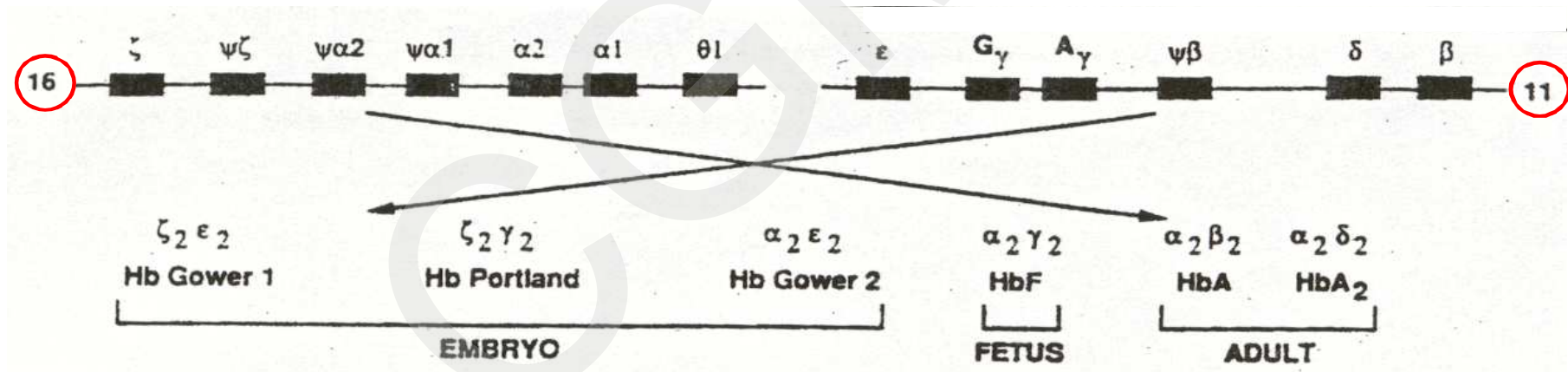


L'hémoglobine est constituée de 2 globines de type  $\alpha$  et 2 de type  $\beta$



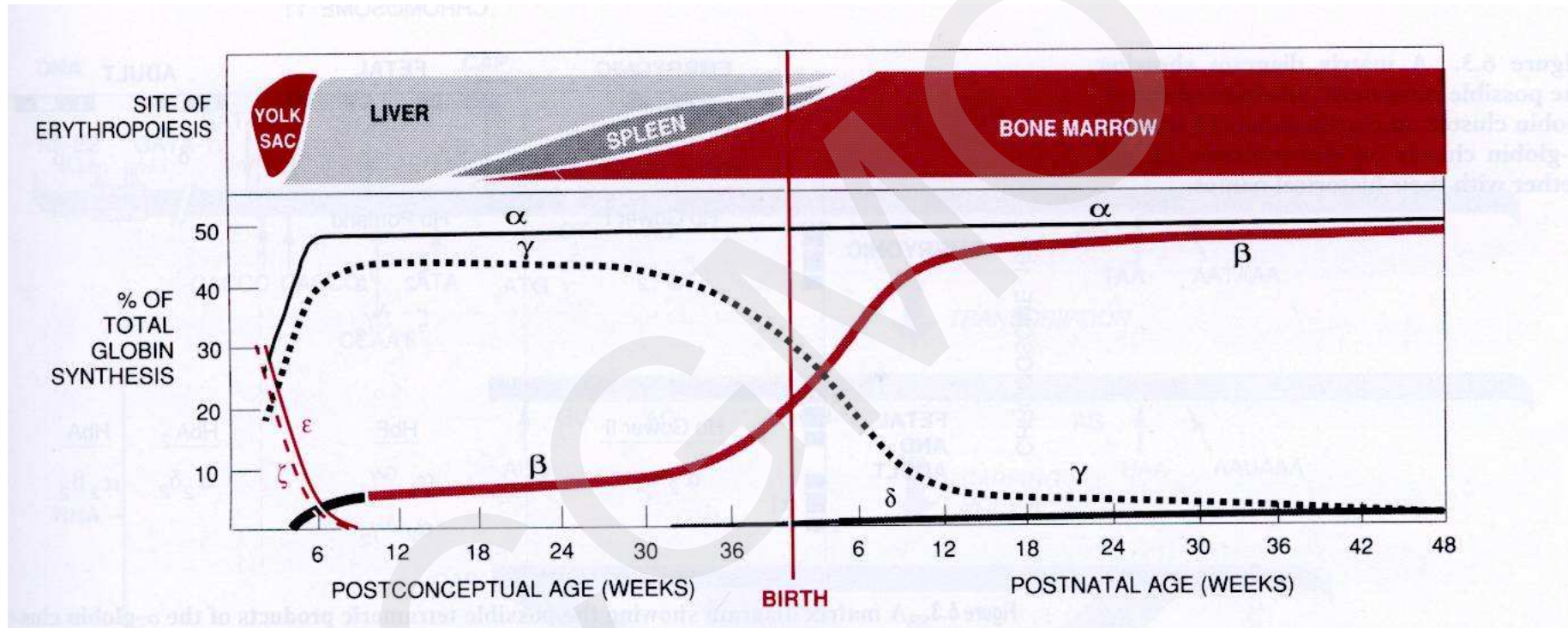
# THALASSEMIES

- Les thalassémies sont dues à un déficit de synthèse des chaînes  $\alpha$  ( $\alpha$ -thalassémies) ou des chaînes  $\beta$  ( $\beta$ -thalassémies), et sont des affections autosomales récessives.



**2 genes  $\alpha$  ( $\alpha 1$  and  $\alpha 2$ ) sur le chr 16 et 1 gene  $\beta$  sur le chr 11**  
**Expression de  $\alpha 2$  ~ 3x plus élevée que  $\alpha 1$**

# ONTOGENESE DES HEMOGLOBINES



Les  $\alpha$  thalassémies s'expriment dès la vie foetale  
et les  $\beta$  après 3-4 mois post-natals

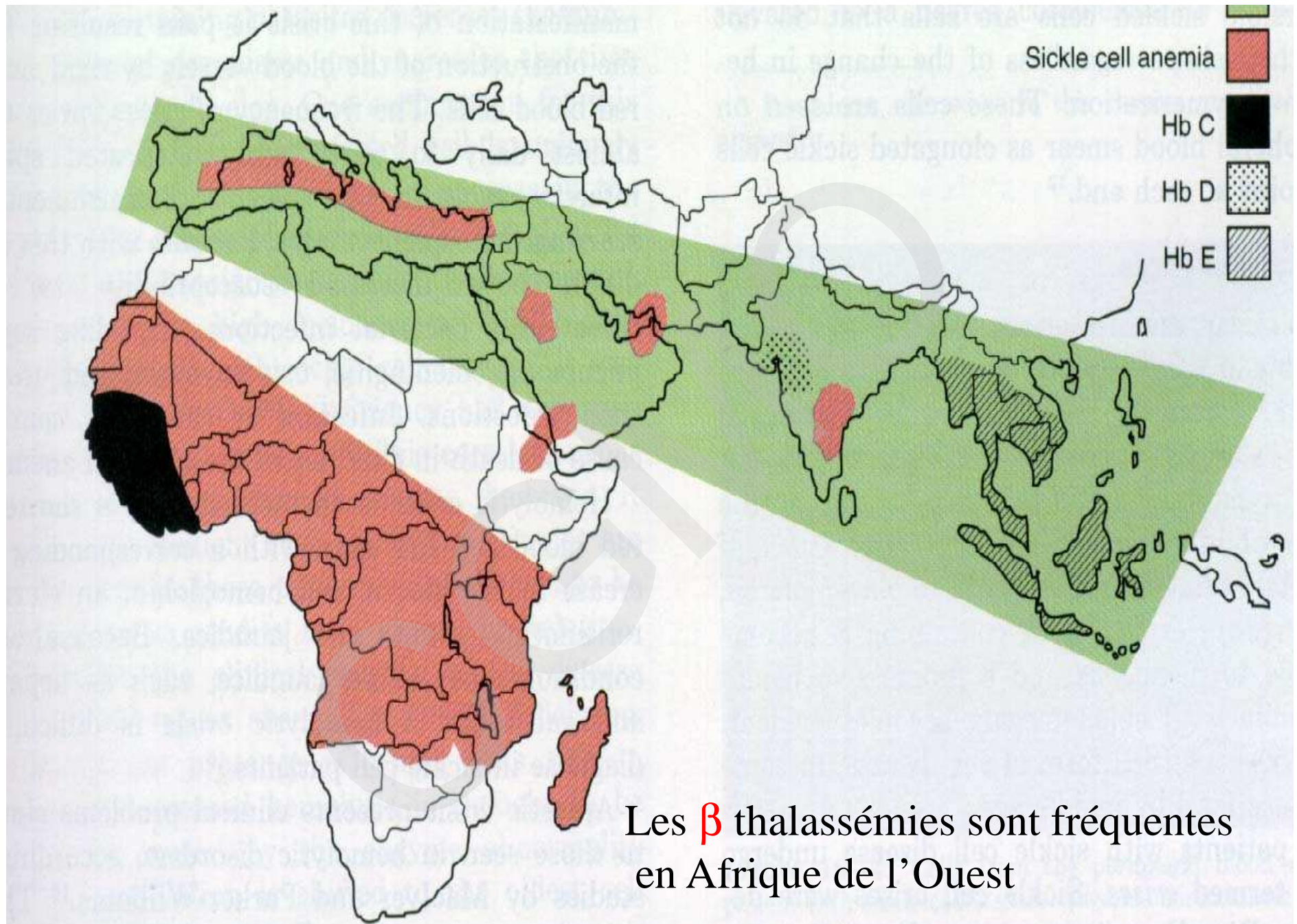
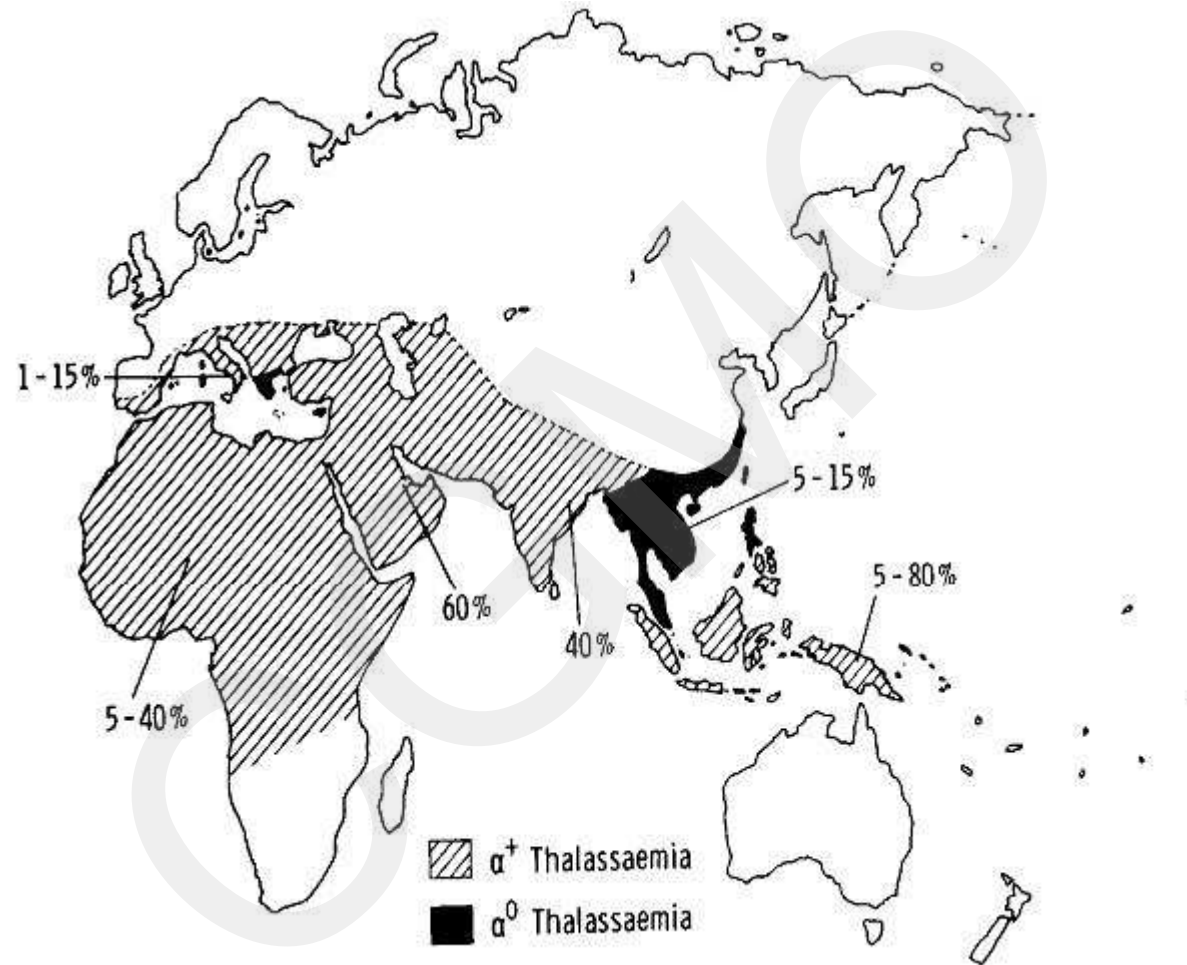


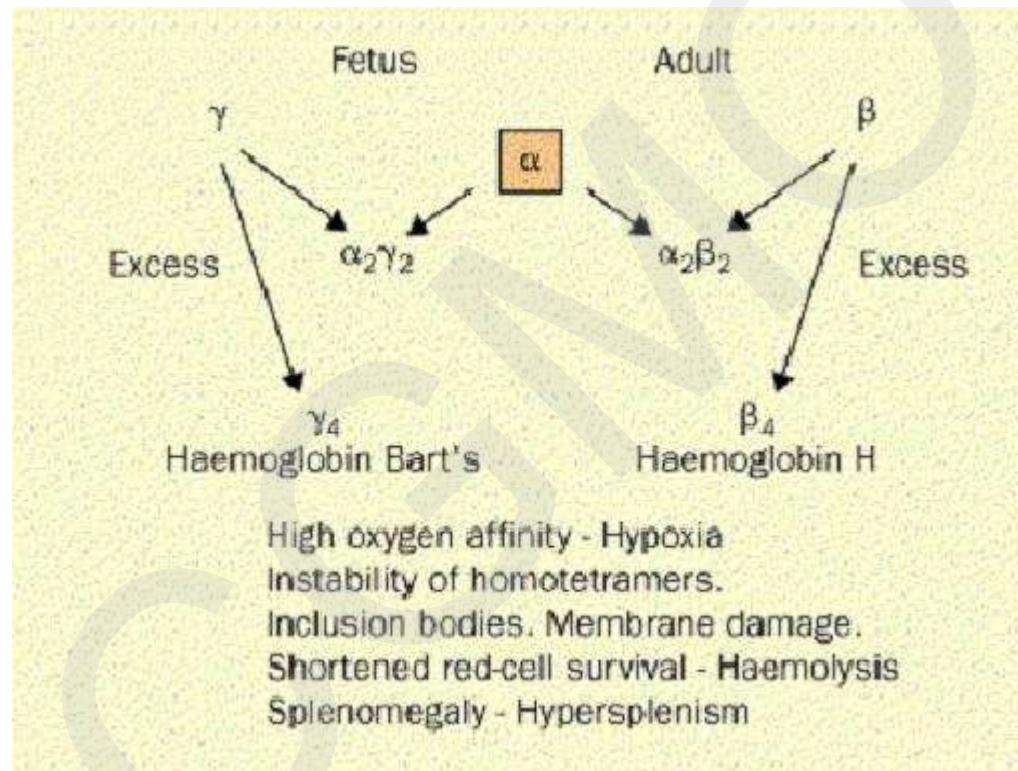
Figure 18-2 Geographic distribution of the more common inherited structural hemoglobin variants and the thalassemias

# FREQUENCE DES $\alpha$ THALASSEMIES





# PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ALPHA-THALASSEMIE



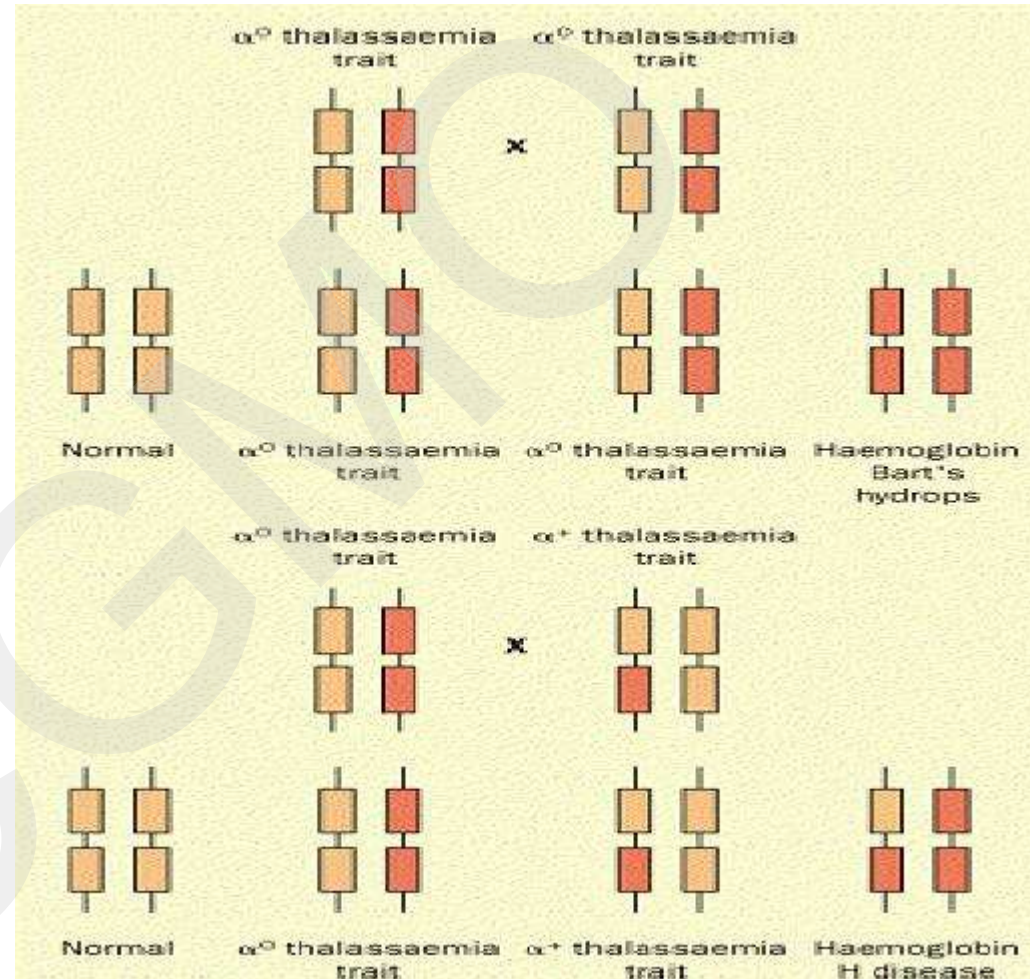
L'hémoglobine **H** est moins stable que l'Hb **Bart's** et forme in vivo des corps de Heinz

# ALPHA THALASSEMIE

Génotype	Phénotype	Hb Bart ' s	Hématopoïèse
$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	Normal		Normale
$\alpha\alpha/\alpha-$	Porteur silencieux		Normale
$\alpha\alpha/- -$ (10% Asie) ou $\alpha-/-\alpha$ (7 % Afrique)	Trait $\alpha$ thal	2-10% (Nné)	Anémie microcytaire modérée
$\alpha-/- -$ variable	HbH	20-40 % (Nné) 5-40 % HbH « adulte »	Anémie hémolytique
$- -/- -$	Hydrops fetalis	100 %	Létal

# Transmission des $\alpha$ Thalassémies

*Les gènes  $\alpha$  forment un tandem avec une homologie totale des séquences codantes*



## $\beta$ thalassémies

- Dues à des mutations surtout ponctuelles

→abolissent ou diminuent

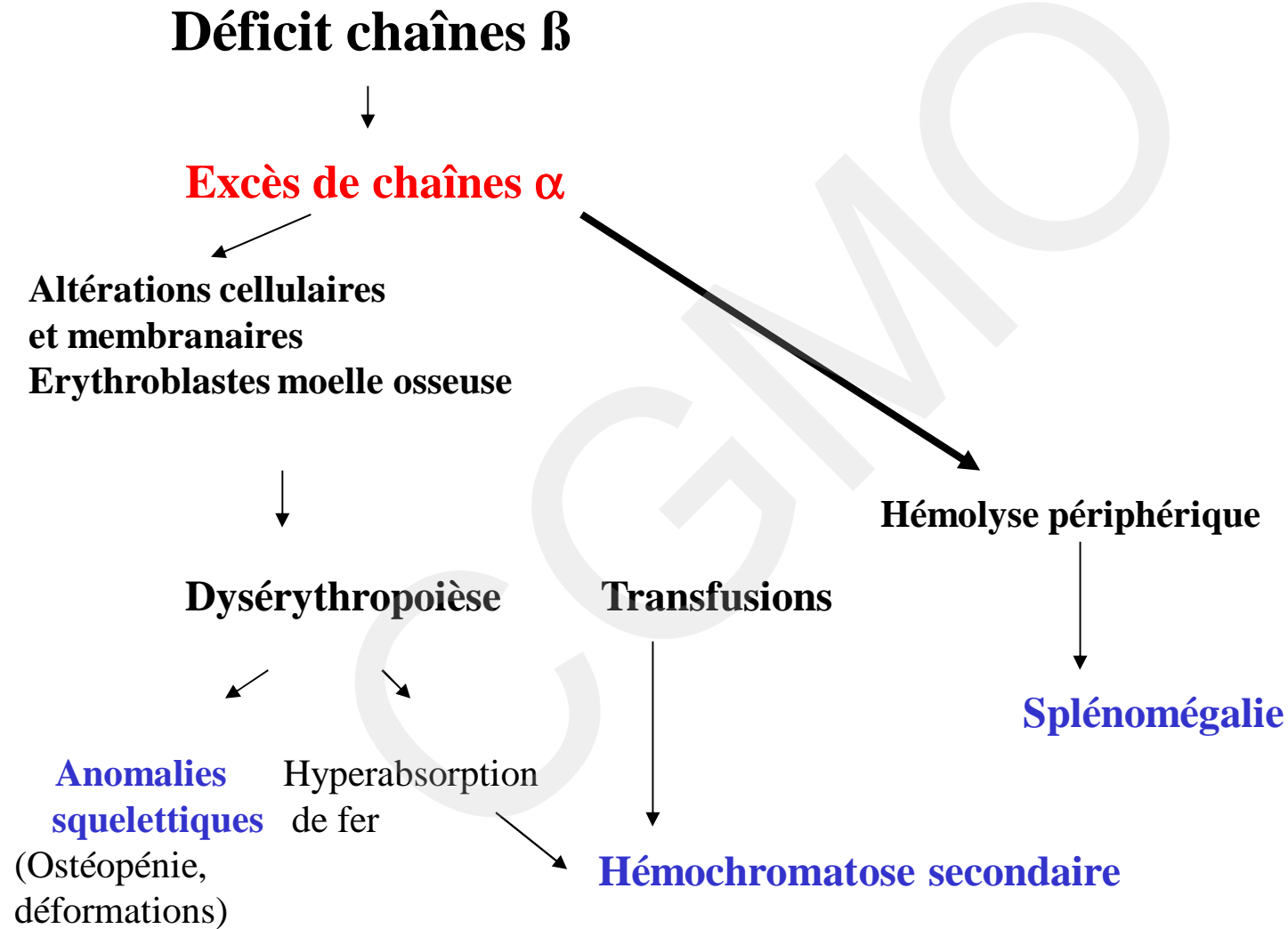
la synthèse de la chaîne  $\beta$

- Plus de 400 mutations identifiées

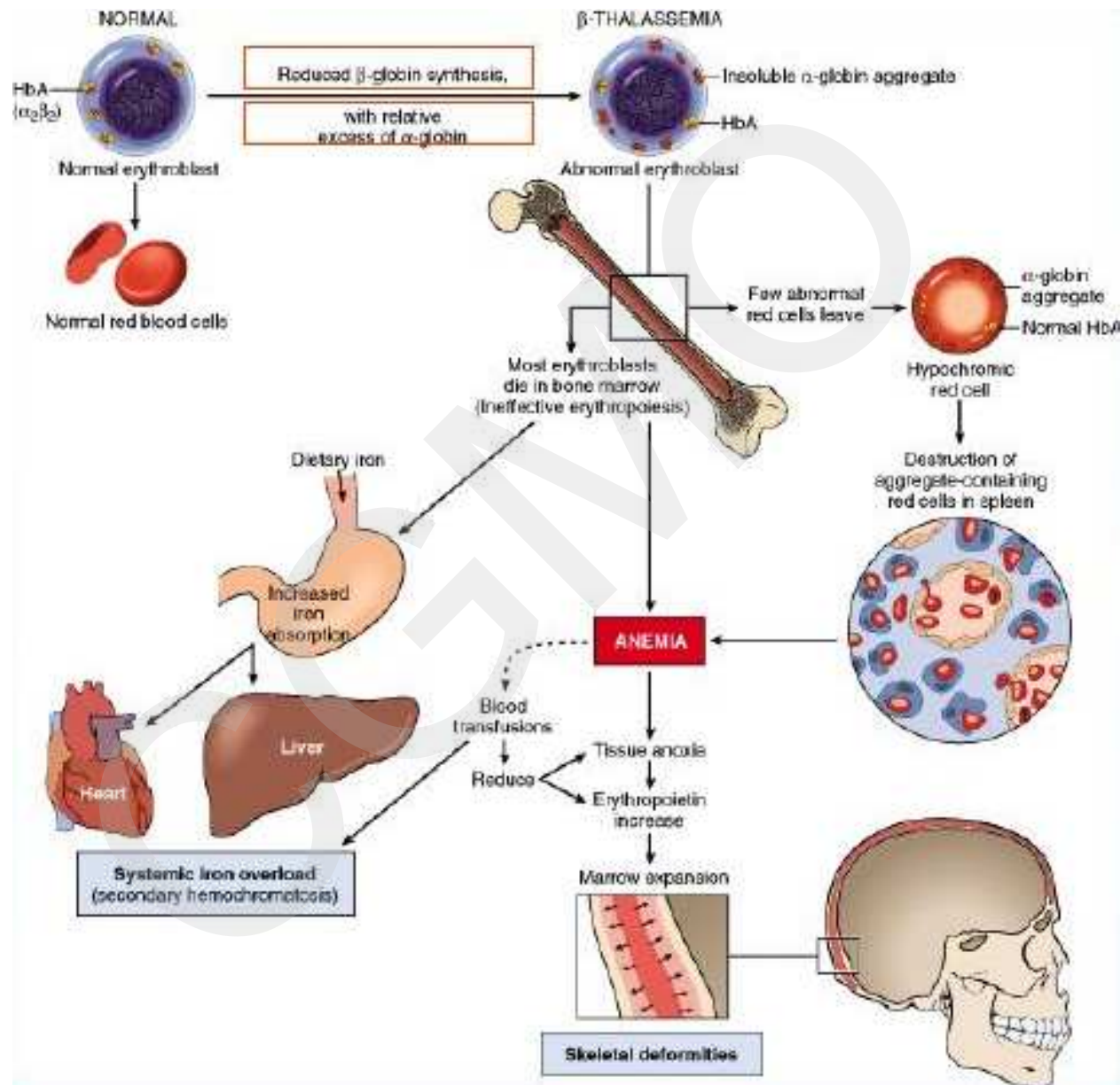
-En général, une mutation donnée ne se rencontre que dans une population donnée

- La sévérité du désordre est fonction du type de la mutation.

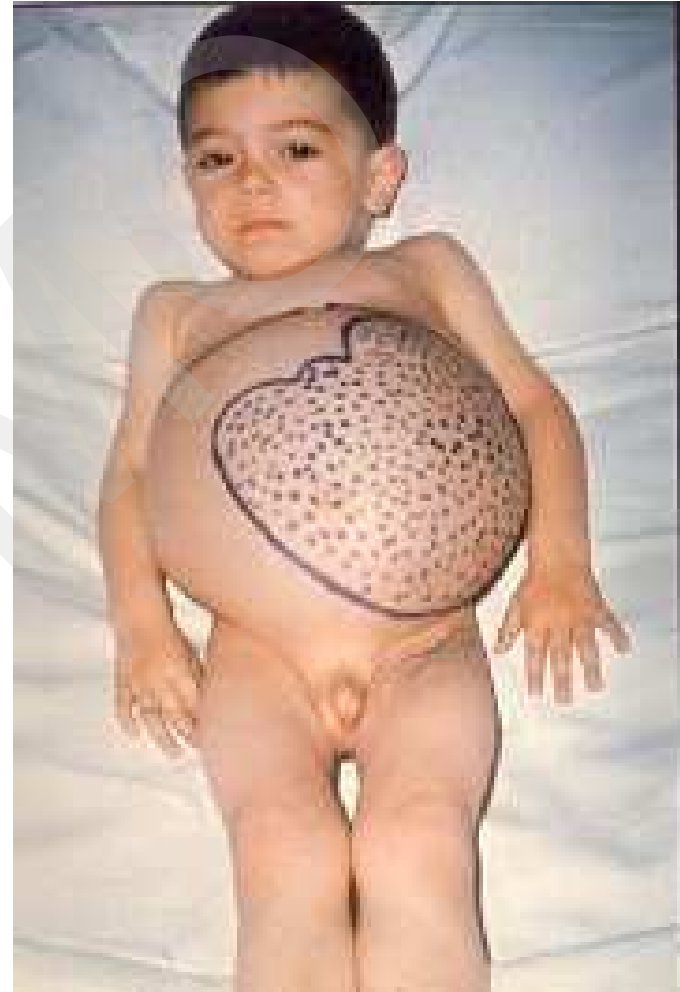
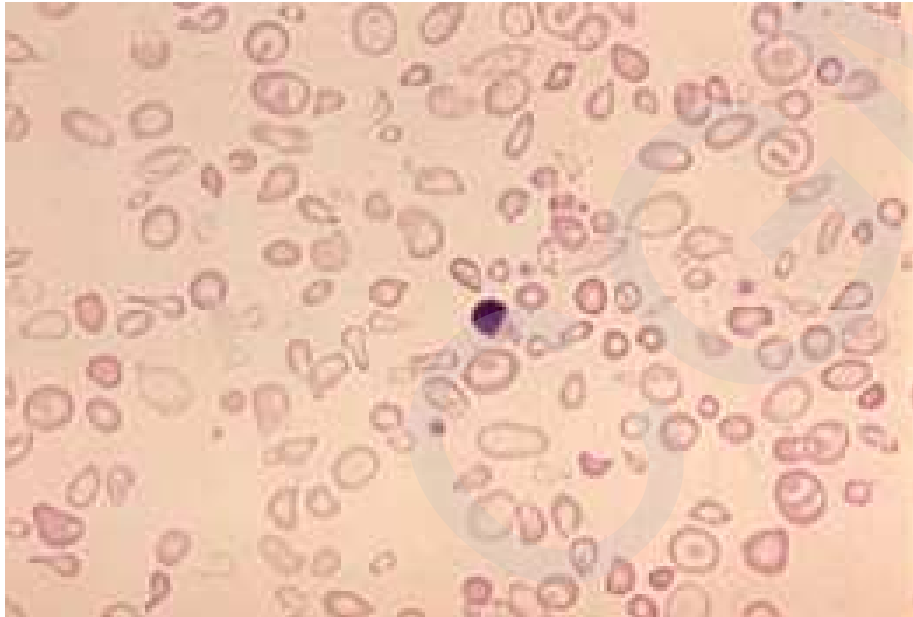
# PHYSIOPATHOLOGIE BIOLOGIQUE DE LA $\beta$ THALASSEMIE MAJEURE



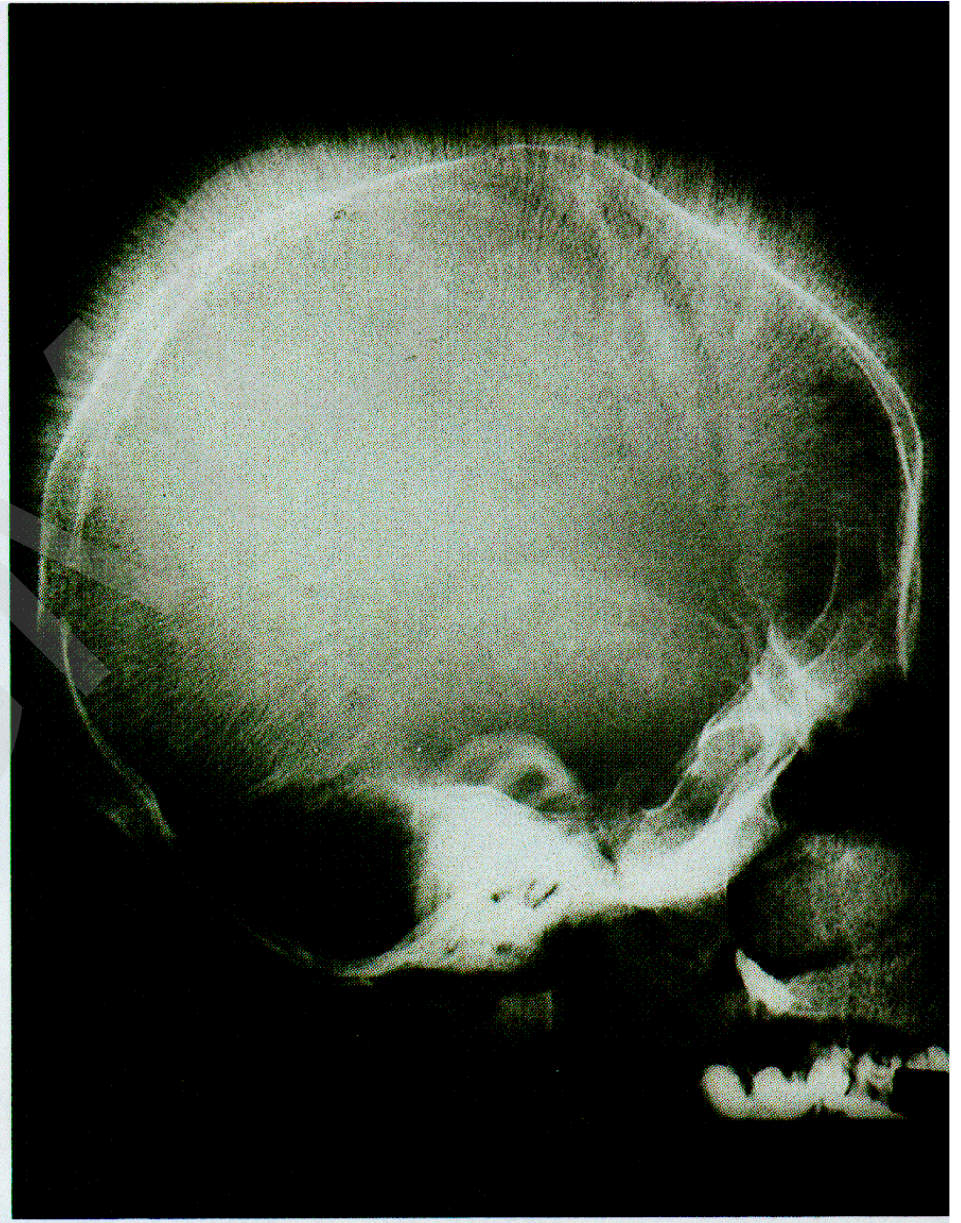
# Physiopathologie clinique de la $\beta$ thalassémie majeure



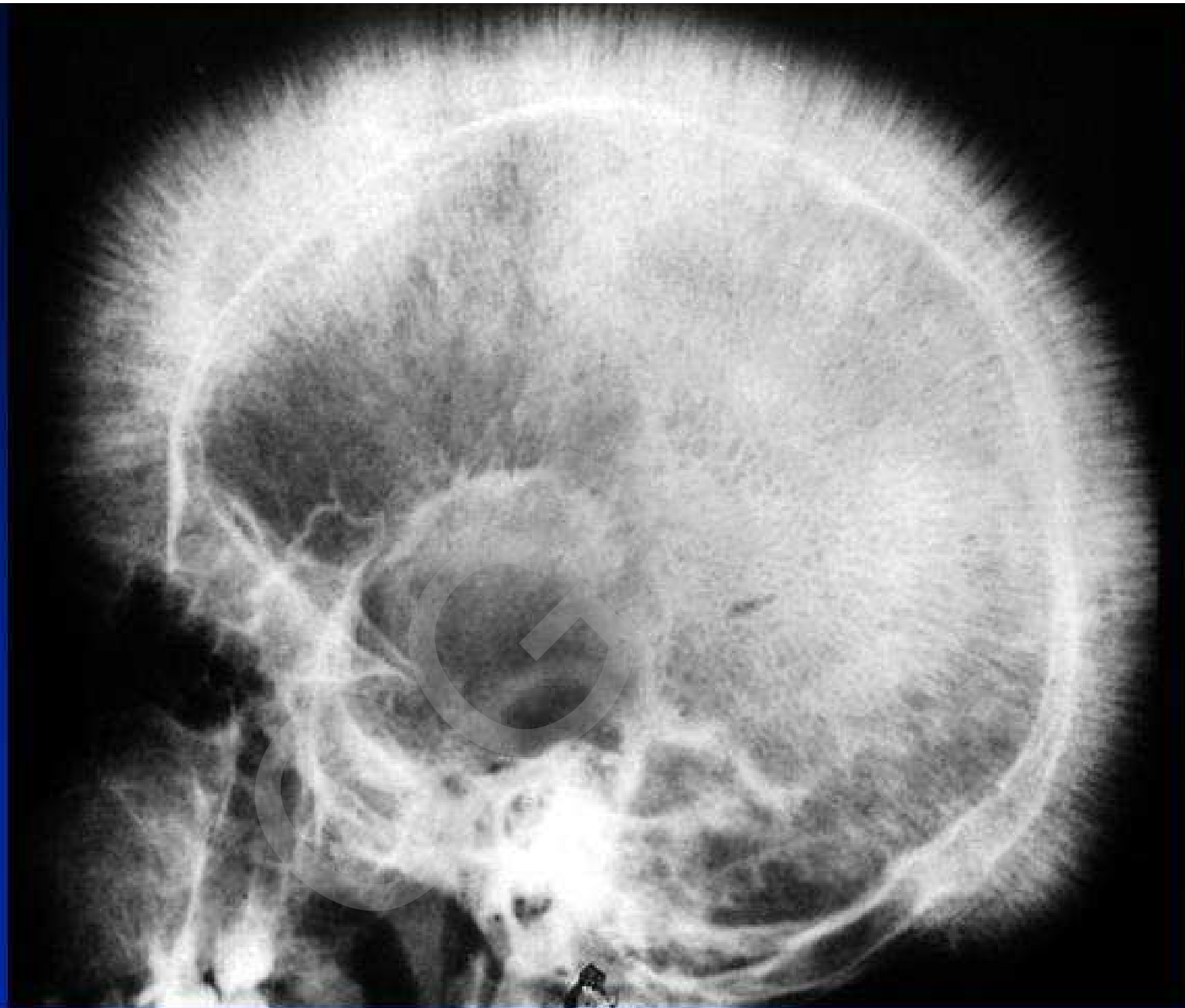
# $\beta$ thalassémie majeure



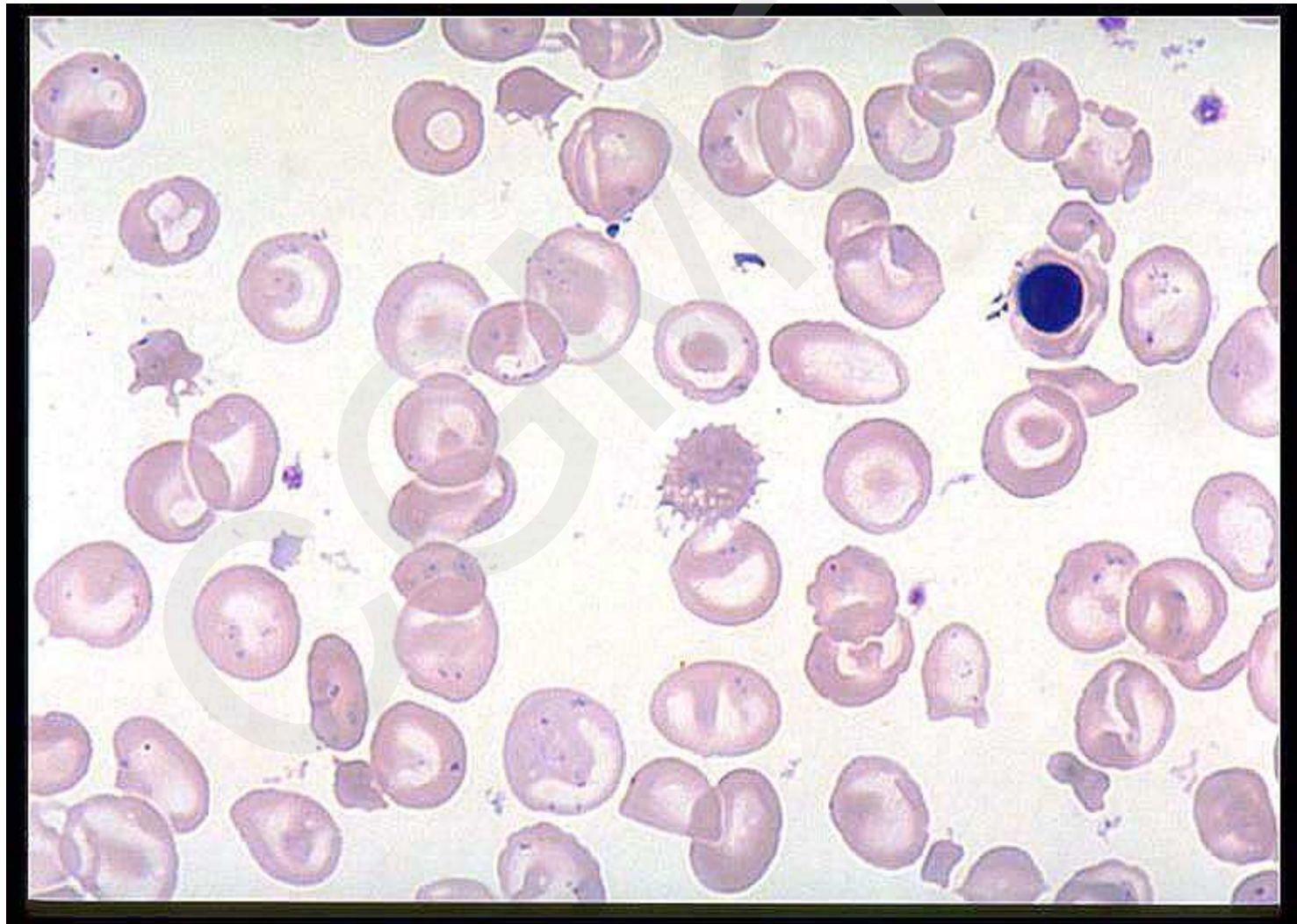
Hoffbrand and Pettit







# FROTTIS THALASSEMIE MAJEURE



# HISTOIRE NATURELLE THALASSEMIE MAJEURE

En l'absence de traitement → **Décès <5ans** (anémie, infections, cachexie)

Transfusions épisodiques → Survie → 2ème décade de vie

Transfusions agressives → Décès à 20ans d'hémochromatose cardiaque

Transfusions agressives + chélation → Espérance de vie (f) de la **qualité de la chélation**

**SEVERITE COMPAREE THALASSEMIE MAJEURE  
(TM)  
THALASSEMIE INTERMEDIAIRE (TI)**

	<b>Thal majeure</b>	<b>Thal I</b>	<b>Thal mineure</b>
<b>SEVERITE</b>	++++	++	+
<b>Splénomégalie</b>	++++	++ à +++	0 à +
<b>Anomalies osseuses</b>	++ à ++++	0 à ++	0
<b>Taux Hb</b>	<7g/dl	7-10g/dl	>10g/dl
<b>Hypochromie</b>	++++	+++	++
<b>Microcytose</b>	+++	++	+
<b>Erythroblastose sanguine</b>	+++	0 à +	0 à +
<b>Réticulocytes</b>	Normaux	↗ ↘	N

## **BASES DU TRAITEMENT DE LA THALASSEMIE MAJEURE**

**Hyper transfusion → Hb >9-10g/dl**

**Splénectomie si hypersplénisme (besoins >200ml/kg /an et/ou signes biologiques); après 5ans (avec prévention thrombose)**

**Chélation du fer à partir de 2-3ans.**

**Supplémentation en acide folique**

**Prévention infections : Oracilline 50000 UI/kg, Pneumo 23, vaccin hépatite B, traitement de tout foyer infectieux potentiel (ORL, dentaire, urinaire).**

## THALASSEMIES INTERMEDIAIRES

- **Expression très variable**
- **Transfusions occasionnelles**  
(grossesse, infections, durant adolescence, si déformations, cirrhose, hépatite C)
- **Splénectomie souvent indiquée à l'âge adulte**
- **Prophylaxie thrombose ++**
- **EPO +/- Hydréa à discuter**

## THALASSEMIE ET OS

### ERYTHROPOIESE INEFFICACE



- **Ostéopénie, augmentation cavité médullaire, cortex fin, faciès « thalassémique »**
- **Douleurs surtout vertébrales (adultes)**
- **Fractures pathologiques**
- **Tumeurs, (hématopoïèse extra médullaire)**

**Traitements** : Supplémentation calcium-vitamine D

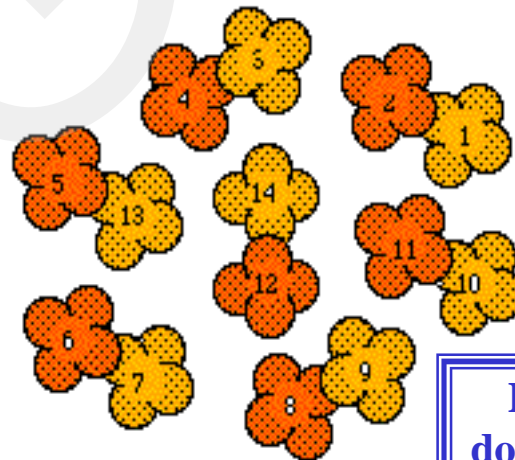
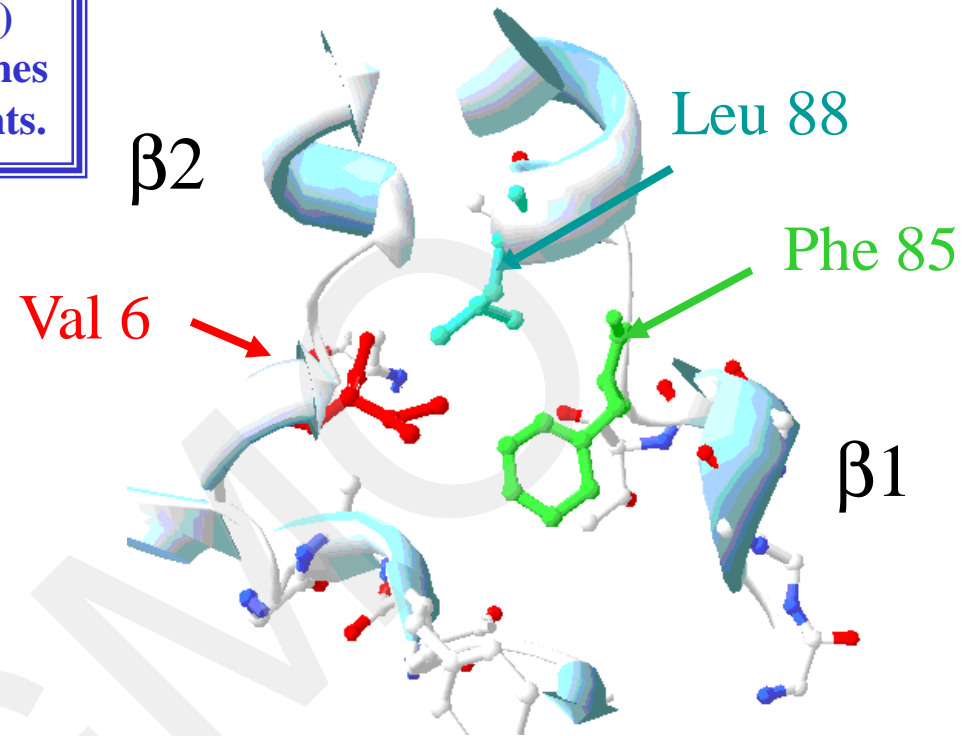
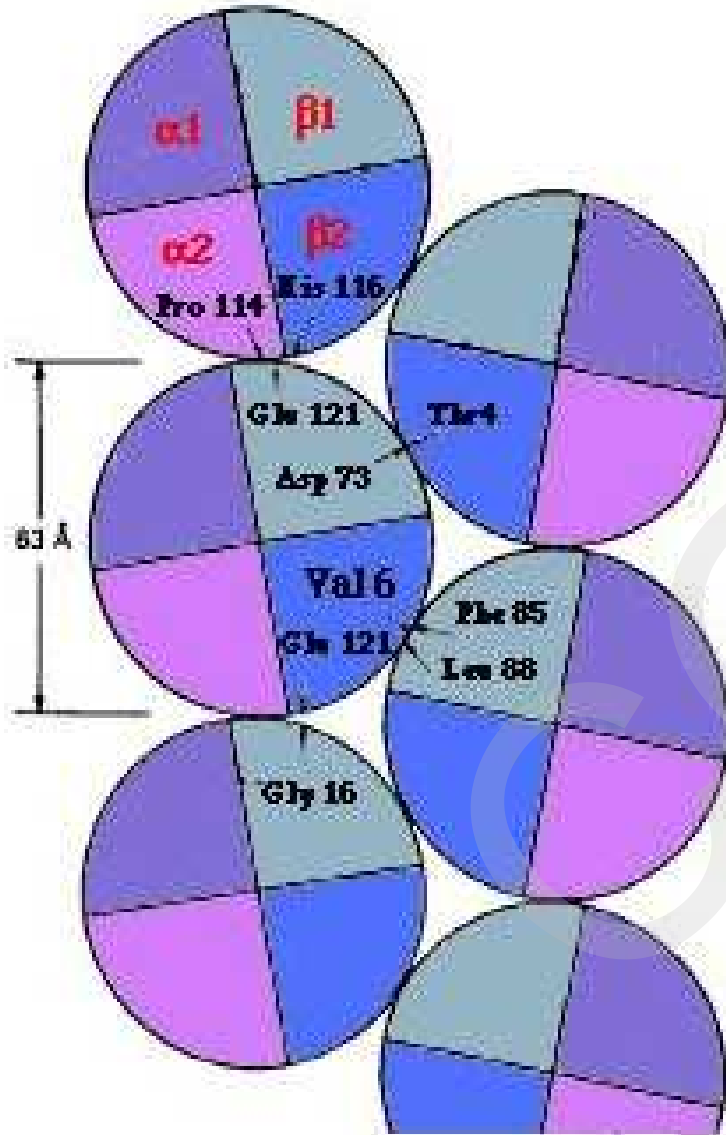
**Pamidronate**

# La drépanocytose

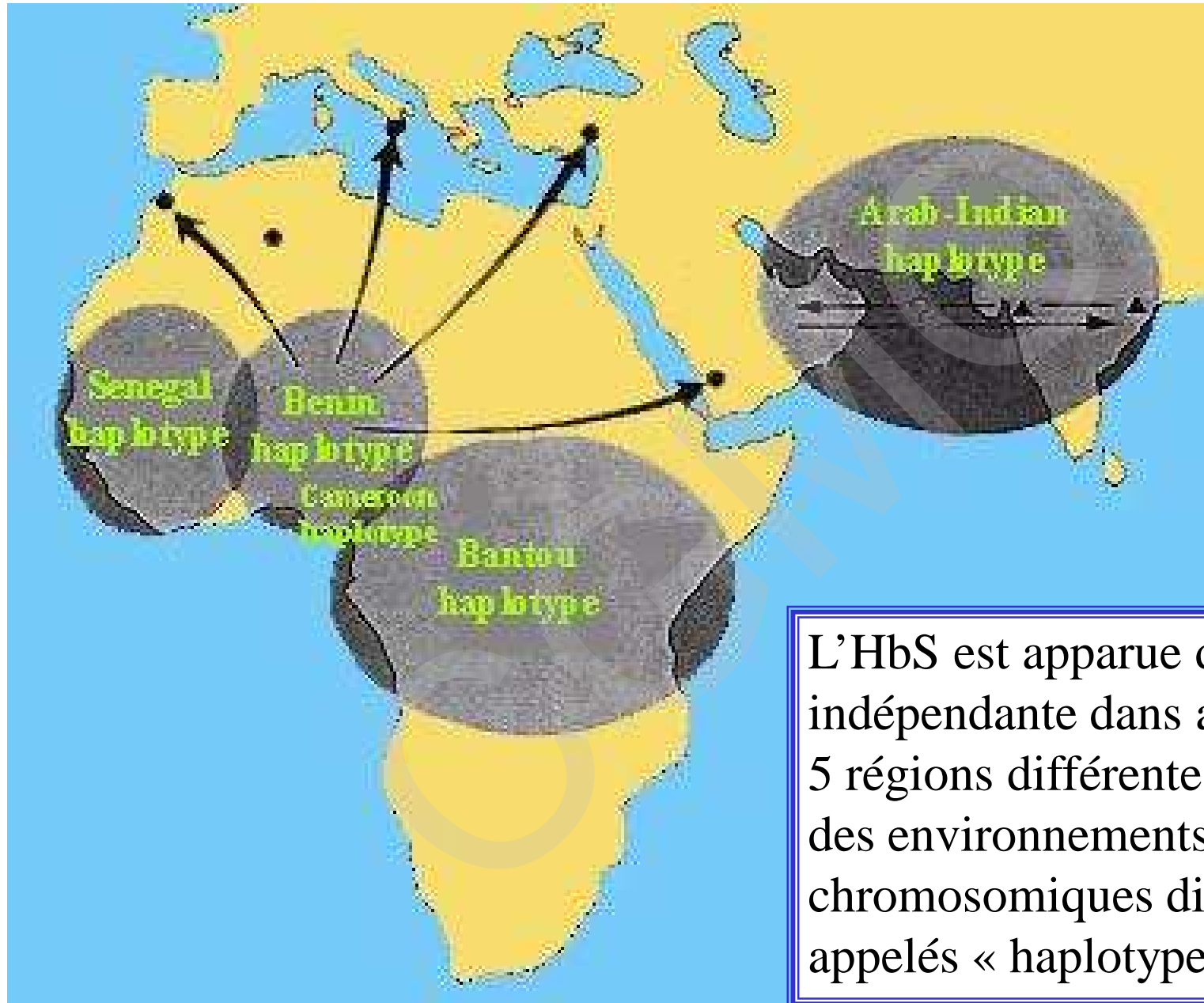
- **Dans la drépanocytose l'HbA est remplacée par l'HbS**
- mutation au niveau du gène  $\beta$  de l'hémoglobine
- Hb S est constituée de 2  $\alpha$  et 2  $\beta$  anormales
  
- **GAG**  
ac glutamique      **GTG**  
                                  **valine**                      **HbS**
- **GAG**  
ac glutamique      **AAG**  
                                  **lysine**                      **HbC**



La mutation drépanocytaire ( $\beta 6$  Glu $\rightarrow$ Val)  
forme un contact hydrophobe entre les chaînes  
 $\beta 1$  et  $\beta 2$  appartenant à 2 tétramères différents.



Des cristaux allongés en  
double filaments s'associent  
en faisceaux de 7 pour  
déformer la cellule



L'HbS est apparue de façon indépendante dans au moins 5 régions différentes, dans des environnements chromosomiques distincts appelés « haplotypes »

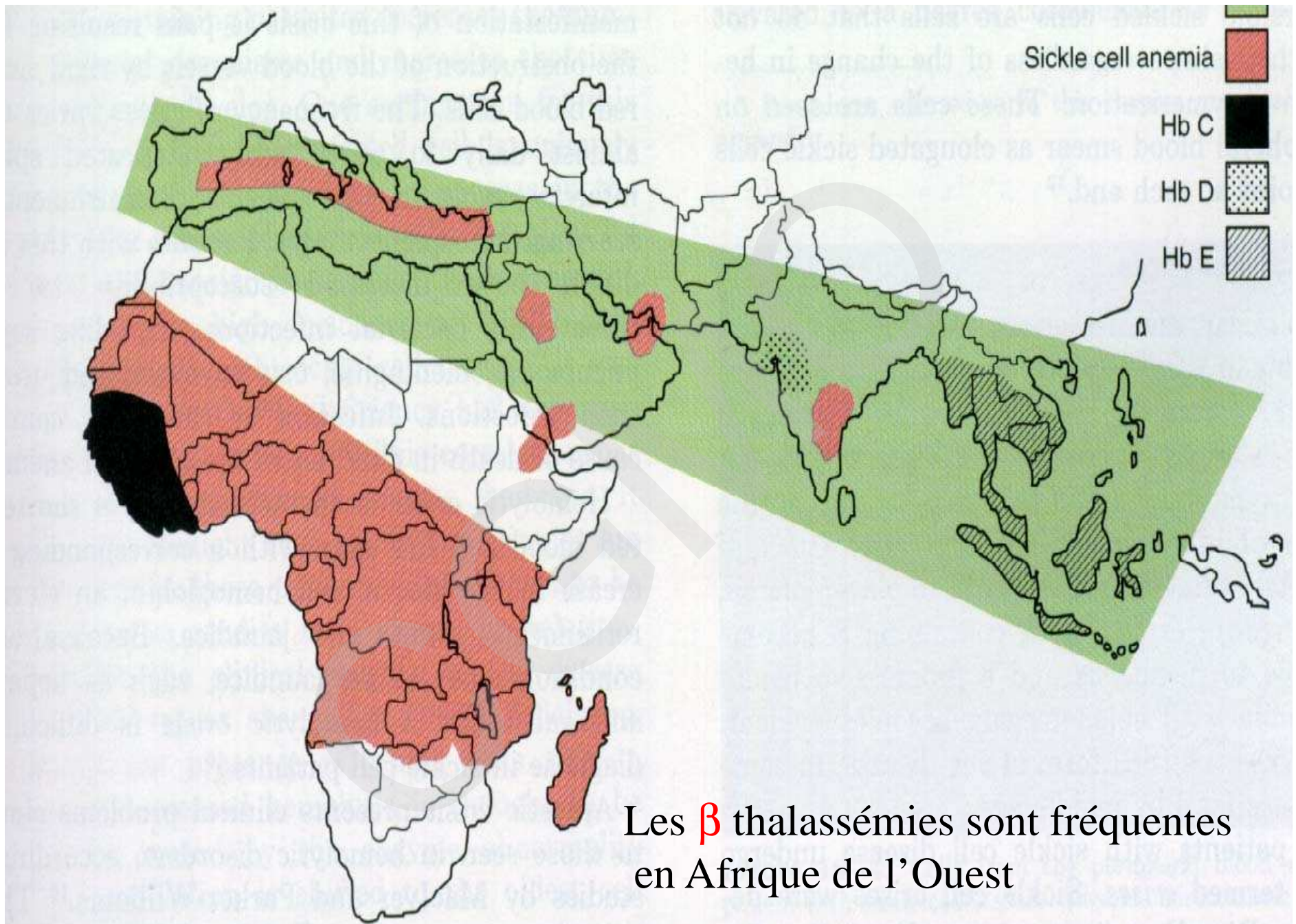
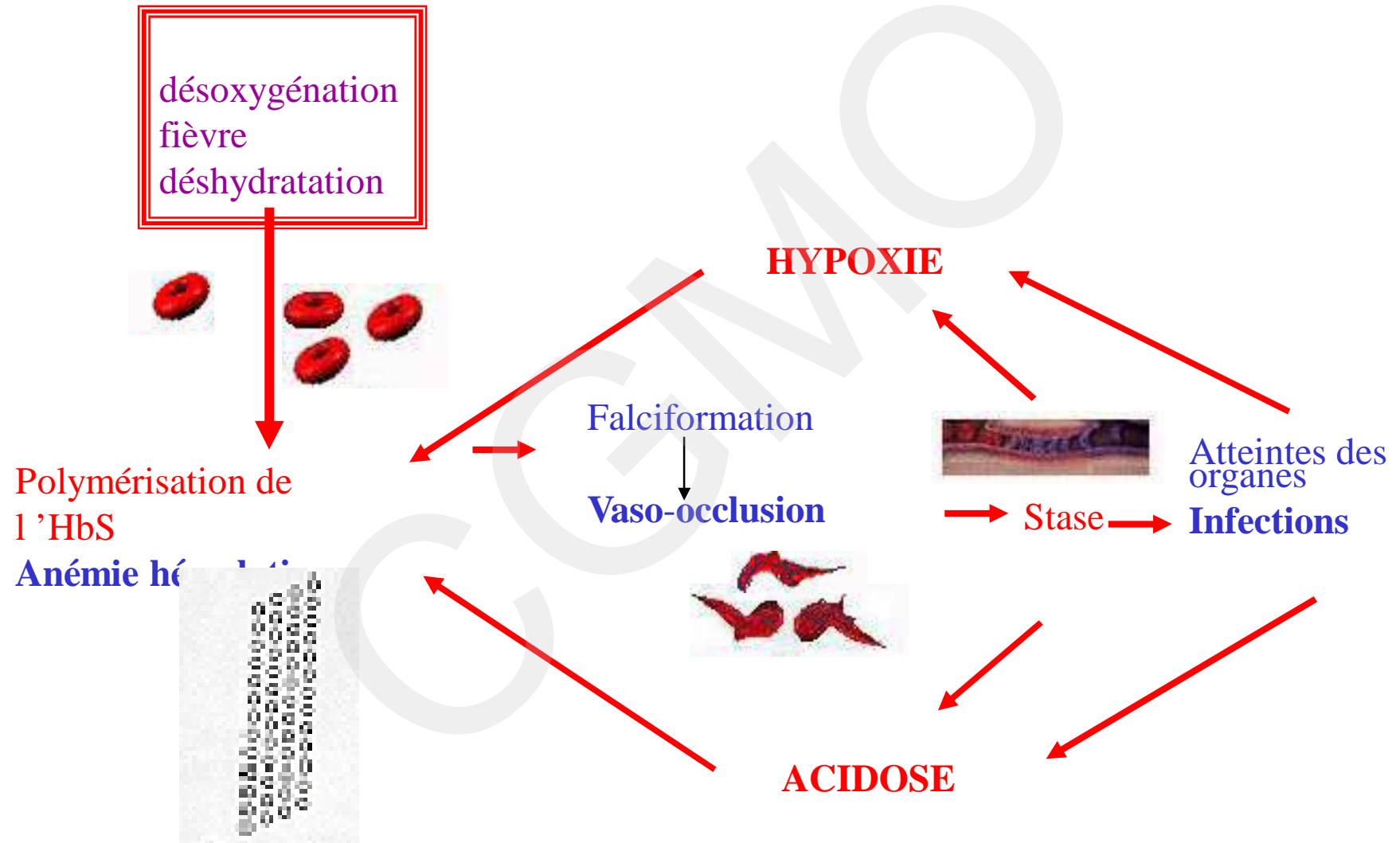


Figure 18-2 Geographic distribution of the more common inherited structural hemoglobin variants and the thalassemia

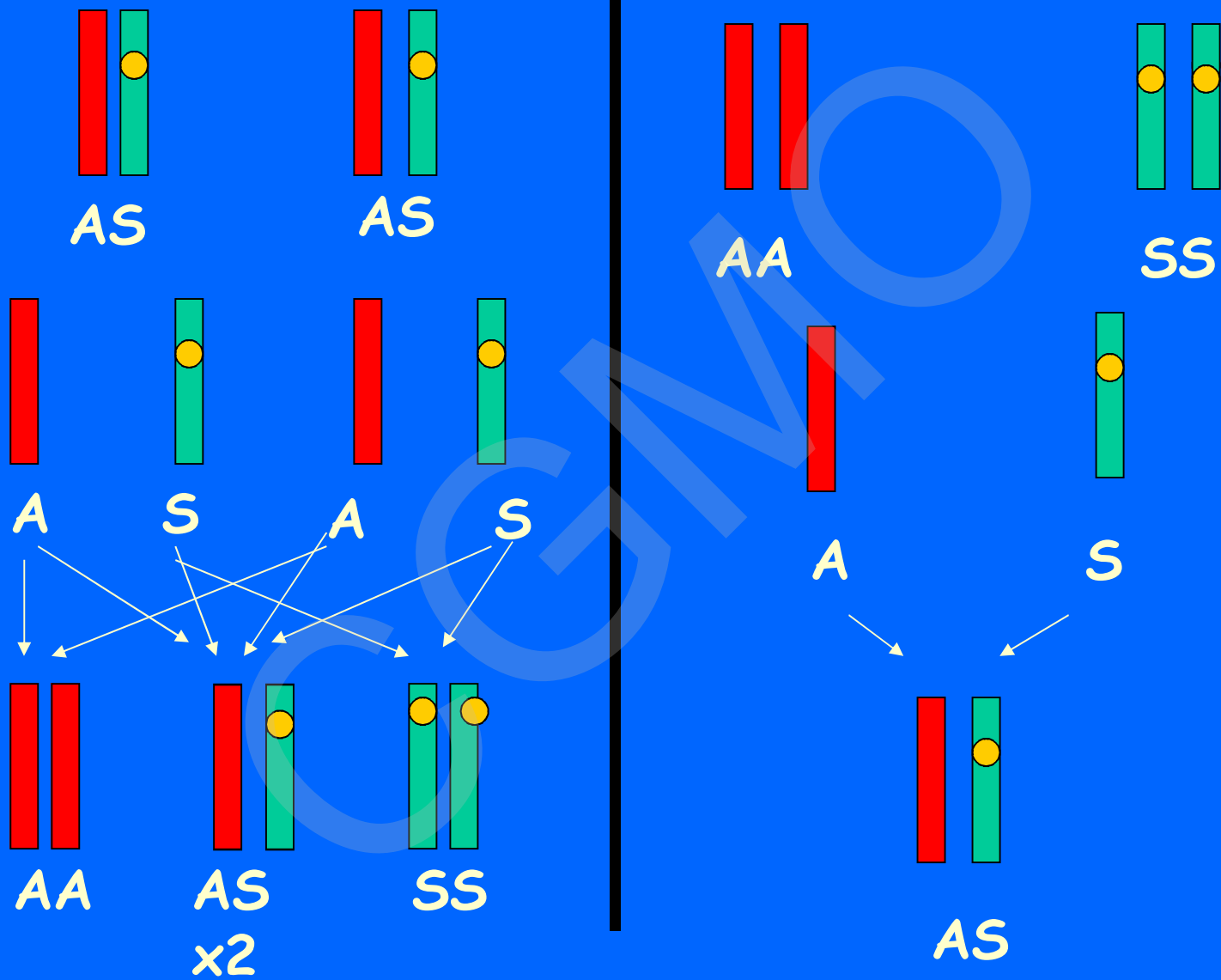
# Drépanocytose

- Syndromes drépanocytaires majeurs (SDM) liés à la présence d'hémoglobine S.
- SDM : formes homozygotes SS et hétérozygotes composites SC et S $\beta$ thalassémiques (0 ou +)

# Physiopathologie



# Transmission de la drépanocytose



## Complications chroniques mettant en jeu le pronostic vital

- Cardiaques : hyperdébit constant ; HTAP rare mais grave ; IVD sur insuffisance respiratoire ; hémochromatose
- Pulmonaires : syndrome restrictif + hypoxie post syndrome thoracique aigu ; syndrome obstructif distal ; asthme vrai.
- Rénales : tubulopathie distale, atteinte glomérulaire (protéinurie), insuffisance rénale.
- Hépatiques  
Hépatites virales (C,B), hémochromatose, vaso-occlusion, lithiase biliaire.

# Complications chroniques mettant en jeu le pronostic fonctionnel

- Ostéonécroses : hanches +++  
épaules, genoux, vertèbres
- Rétinopathie proliférante
- Atteinte de l'audition
- Séquelles d' AVC
- Ulcère de jambe



# OSTEONECROSE DE HANCHES

---





# Fréquence de la drépanocytose

- France : 6 à 7000 patients  
220 naissances /an en Ile de France,  
320 en France.
- Antilles : 1/8 AS ou AC  
1/260 naissances
- Afrique : 1/4 AS  
1/100 naissances

# Dépistage néonatal de la drépanocytose



# Dépistage néonatal de la drépanocytose

*Depuis 1995 le dépistage est ciblé*

*Depuis 2000 le dépistage couvre l'ensemble de la France métropolitaine*

# Information : Maternité

3 jours,

L'âge du dépistage

Dépistage mode d'emploi

LES CINQ TROUBLES DÉPISTÉS

Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant



## LA DRÉPANOCYTOSE (HbS)

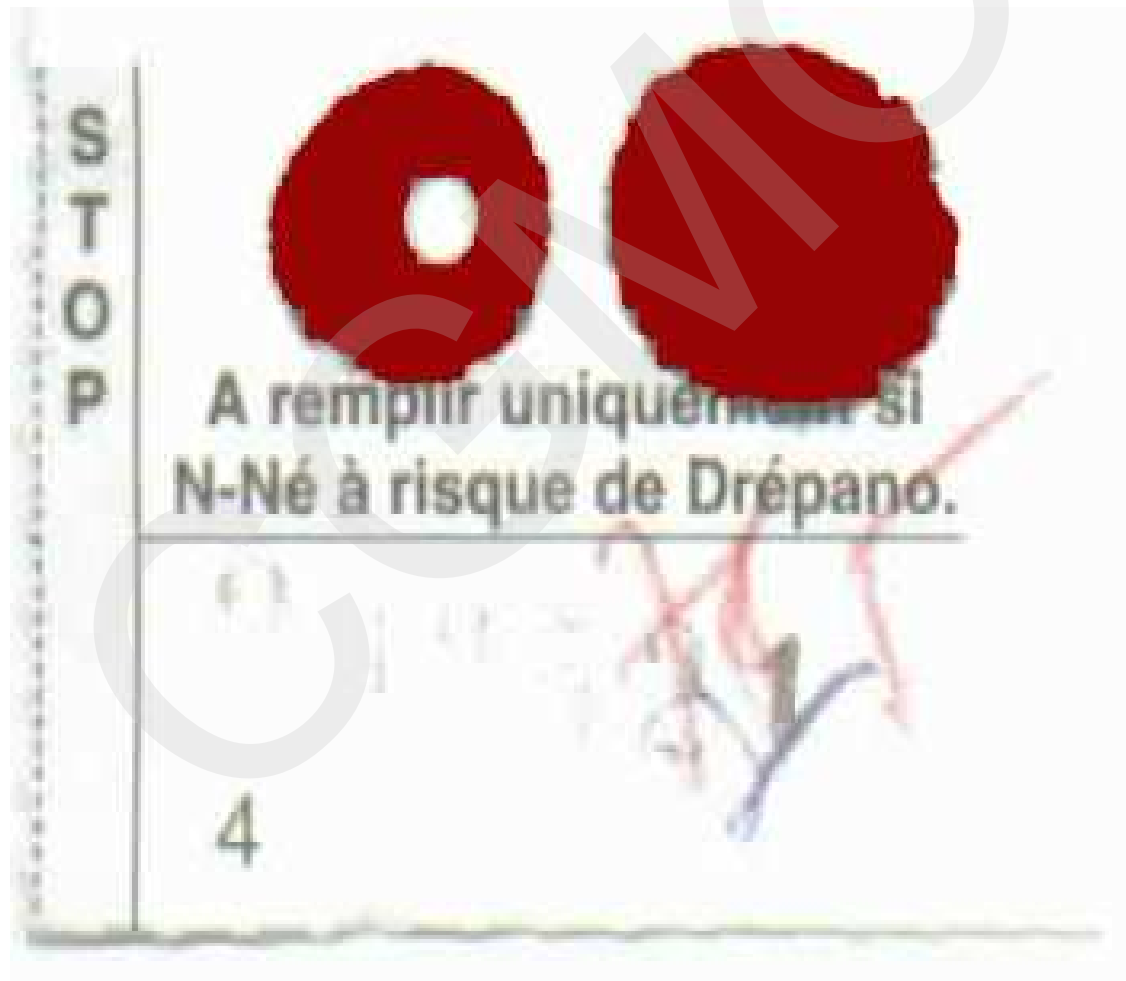
est liée à la présence d'une hémoglobine anormale, l'hémoglobine S. Comme d'autres anomalies de l'hémoglobine, elle est fréquente dans les départements d'Outre-Mer et en Afrique Noire.

La drépanocytose est responsable de crises douloureuses, d'accidents anémiques aigus et d'infections particulièrement graves, surtout avant l'âge de 2 à 3 ans.

Le test de dépistage consiste à étudier l'hémoglobine. Il est fait chez tous les bébés nés dans les DOM-TOM. En métropole, il n'est pratiqué que chez les nouveau-nés issus de parents originaires des pays à risque.

L'éducation des parents, l'administration régulière d'antibiotiques et les vaccinations contre les infections permettent de prévenir en grande partie les accidents qui ponctuent les premières années de vie des malades.

# Le prélèvement



# Critères de ciblage des nouveau-nés à risque de SDM

Origine géographique des populations concernées par la drépanocytose

Départements d'Outre-Mer, Antilles, Guyane, Réunion

Tous les pays d'Afrique Noire, Cap Vert

Amérique du Sud (Brésil), Noirs d'Amérique du Nord

Inde

Océan Indien, Madagascar, Ile Maurice, Comores

Afrique du Nord, Algérie, Tunisie, Maroc

Italie du Sud, Sicile, Grèce, Turquie

Moyen-orient, Liban, Syrie, Arabie Saoudite, Yémen, Oman

Actuellement pour que le nouveau-né soit testé :

- Les deux parents doivent être originaires d'une région à risque
- Un seul des deux si le deuxième n'est pas connu ou est originaire d'Asie du Sud-Est
- S'il existe des antécédents de syndromes drépanocytaires majeurs dans la famille.



# DEPISTAGE NEO-NATAL

## LES CHIFFRES EN 2004

**220** naissances de syndrome drépanocytaire majeur en Métropole  
313 en France en 2004

= 1/714 naissances ( en ciblé) →

= 1/3159 naissances

**4000** transmetteurs

« Oublis » possibles

Pour la majorité de ces couples, l'annonce de la maladie drépanocytaire est une **surprise...**

**Projection 2020 : 20 000** drépanocytaires en France ...

# Intérêt du dépistage des transmetteurs

- Accès au conseil génétique et au diagnostic prénatal
- Réduction du nombre de naissances inattendues d'enfants drépanocytaires : **choix éclairé**

## **REFLEXIONS GENERALES SUR LE DIAGNOSTIC ANTENATAL**

**Conseil génétique précis NON DIRECTIF**

**NFS (microcytose ?)**

**Analyse précise du risque :**

**Etude de l'Hb des deux conjoints (dosage HbA2  
par méthodes fiables, test de solubilité si HbS).**

**Choix du couple en fonction du vécu par rapport à  
la maladie.**

**Si DPN :**

**IDEAL : Biopsie trophoblastique 12 SA+++  
(surtout si mère atteinte de SDM)**

**Amniocentèse après 15 SA.**

**Prélèvement sang foetal si diagnostic tardif.**

# **GROSSESSE ET SYNDROME DREPANOCYTAIRE MAJEUR**



# GROSSESSE ET DREPANOCYTOSE

## Données générales

- ◆ une épidémiologie « croissante »
- ◆ un risque a priori équivalent entre les différentes formes génétiques...
- ◆ l'absence de progrès majeur depuis 10 ans environ

# GROSSESSE ET DREPANOCYTOSE

## Augmentation de la morbidité maternelle



Décès maternel 1 à 2%

## Augmentation de la morbidité foetale

Hypotrophie, prématurité, MFIU

CVO : crise vaso-occlusive osseuse

STA : syndrome thoracique aigu

MFIU : mort foetale in utero

# GROSSESSE ET DREPANOCYTOSE

- Bilan avant et traitement des complications éventuelles (cholécystectomie, rétinopathie...), arrêt des médicaments tératogènes (Desféral<sup>R</sup>, Hydrea<sup>R</sup>, Dépakine<sup>R</sup>).
- Grossesse **programmée** et désirée...
- Détermination personnalisée des axes de surveillance (cœur, rein...), mise à jour dossier transfusionnel
- Information éclairée des risques
- Conseil génétique (analyse du conjoint et recours au DPN si risque et selon désir du couple)
- **Suivi conjoint** obstétricien-spécialiste de la drépanocytose avec échange régulier d'informations.

# CONSEQUENCES POTENTIELLES DE LA GROSSESSE POUR LA FEMME DREPANOCYTAIRE

- ◆ Surcroît de travail cardiaque
- ◆ Précarité de l'équilibre hémodynamique
- ◆ Adaptation ventilatoire
- ◆ Adaptation de la fonction rénale
- ◆ Augmentation de la masse globulaire



# Complications maternelles

(Guadeloupe2)

- **Crise vaso-occlusive**: 88% des SS, 27% des SC
- **Syndrome thoracique**: 21% des SS, 3.3% des SC
- **En post-partum** :18% des SS, 7% des SC
- **Anémie aiguë** : 42% des SS, 10% des SC
- **Infection urinaire** : 36% des SS, 23% des SC
- **Décès**: 1/68 (1.47%) ; Sβ+thal. de 16 ans

# Complications foetales

- mort foetale: 5 ( 4 SS, 1 SC )
- total des décès : 12% SS  
10% SC
- retard de croissance intra -utérin: 5 SS  
1 SC
- accouchement prématuré: 3 SS  
9 SC
- hypotrophie (PN<2500g): 48% des SS  
10% des SC

# GROSSESSE ET DREPANOCYTOSE

## Critères empiriques de risques

- ◆ antécédents obstétricaux
- ◆ atteintes viscérales :
  - néphropathie, HTA
  - cardiomyopathie
- ◆ fréquence des CVO et STA

# SURVEILLANCE DE LA GROSSESSE

- ◆ Critères cliniques
- ◆ Critères biologiques
  - Importance ++ - de la protéinurie
  - des LDH
- ◆ Critères obstétricaux : croissance et doppler

# THERAPEUTIQUES TRANSFUSIONNELLES

## I

- ◆ Une situation largement empirique et  $\pm$  paroissiale.
- ◆ La plupart des études sont rétrospectives et comparent des situations et des pratiques très hétérogènes.

# THERAPEUTIQUES TRANSFUSIONNELLES II

De nombreuses interrogations

- ◆ Quand s'abstenir ?
- ◆ Quand commencer ?
- ◆ Quelles procédures ?
- ◆ Quels objectifs biologiques ?
- ◆ Quels critères d'efficacité ?

## **POLITIQUE A CRETEIL H.MONDOR TRANSFUSIONS PROPHYLACTIQUES**

**Homozygotes SS (Sβ° Thal) : débute vers 25 SA  
avant si problème**

**2CG phénotypés compatibilisés/3 semaines ± saignée  
selon le taux d'Hb pré-transfusionnel.**

**Accouchement Hb 10-11g et < 12g HbS 30-35 %**

**SC (Sβ+) : érythropoïèse active (Hb > 9g/dl)**

**Echange transfusionnel préférable fin de grossesse (sur machine)  
± 1 transfusion au moment de l'accouchement, but HbA ≈ 30%**

**Remarque : 30-35 % HbS = 30-35 >% GR pathologiques :  
source d'accidents vaso-occlusifs si conditions réunies :  
Surveillance vigilante per et post-partum.  
(Acidose, hypoxie, déshydratation).**

# GROSSESSE ET DREPANOCYTOSE

## Problèmes satellites

- ◆ Hypofécondités
- ◆ Grossesses multiples
- ◆ Maturation foetale
- ◆ Patientes sous Hydrea<sup>R</sup>
- ◆ IVG



# GROSSESSES GEMELLAIRES N = 7

## H. MONDOR/NECKER 1997-2003

6 SS

1 SC

Réduction embryonnaire (3→ 2) n=2

Besoins transfusionnels plus élevés chez SS (dès 1er trimestre et rapprochés)

Maturation foétale 4/7

Eclampsie 2/7

Césarienne 4/7

# CORTICOTHERAPIE POUR MATURATION FOETALE

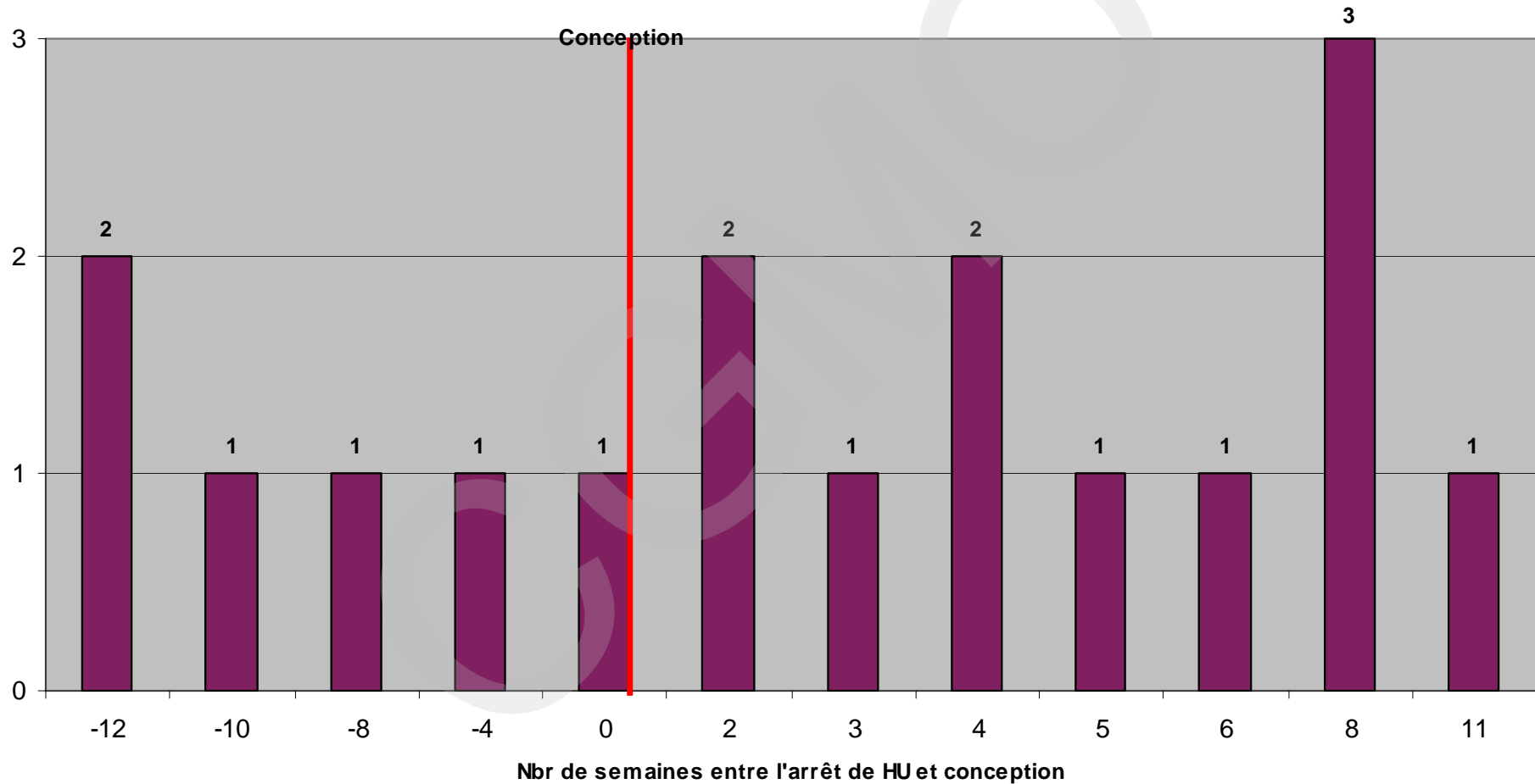
TENON 3 patientes SS 2/3 CVO sévères 24-36h après injection

H. Mondor/Necker 1 SS } HbS 48% \*  
1 S $\beta$ thal } CVO sévère à 12h-24h

\* Programme transfusionnel

Peser risques – bénéfiques, de préférence USI, HbS < 40%.

# GROSSESSES ET HYDREA



**19 grossesses : aucune hypotrophie ou anomalie congénitale**  
**1 IVG à 11 SA et une IMG à 8 SA**

# CONTRACEPTION ET DREPANOCYTOSE

## OESTRO-PROGESTATIFS (OP)

Non contre-indiqués en soi.

Risque "non évalué" probablement minime

Effet clinique : bénéfique pour crises provoquées par les règles ou syndrome prémenstruel

Arguments pour effets biochimiques favorables in vitro sur GR drépanocytaires

**OP faiblement dosés : 1ère méthode contraceptive à proposer**

Analyse minutieuse ATCD (AVC, Phlébites...)

Hépatopathies +++ Lésions dégénératives

**NB : CONTRACEPTION "OBLIGATOIRE" médicaments à risque tératogène (Desféral, Hydréa).**

# Maladie de Willebrand

- La plus fréquente des anomalies de l'hémostase
- Prévalence 1/100
- Facteur synthétisé dans cellules endothéliales et mégacaryocytes
- Fonction :
  - rôle dans interactions plaquettes et paroi vasculaire (hémostase primaire)
  - Transport du facteur hémophilique A (fact VIII) diminue la clairance du F VIII (rôle dans coagulation, voie intrinsèque)
- ⑩ Déficits quantitatifs ou qualitatifs

# Maladie de Willebrand

- <sup>ty</sup> Type 1 : déficit quantitatif 70 à 80 % patients
  - ⑩ transmission dominante
- Type 2 : déficit qualitatif 20 à 25% patients
  - ⑩ transmission dominante
    - Anomalies d'interaction avec GpIb : 2A, 2M, 2B(associé à thrombopénie)
    - Anomalies d'interaction avec F VIII : 2N
- Type 3 : déficit quantitatif complet <5%
  - ⑩ transmission récessive

# Diagnostic biologique

- TS allongé
- **TO sur PFA** allongé
- TCA allongé ou proche de la normale si déficit modéré
- Plaquettes:
  - Normales avec TS allongé
  - Abaissées dans type 2B
- Dosages spécifiques VWF:Ag, VWF:Rco, FVIII:C



# Risque hémorragique

- Spontané :
  - Epistaxis, gingivorragies, ménorragies
  - Hémorragie du post partum
  - Angiodysplasies gatro-intestinales
- Après acte chirurgical même mineur

# Traitements

- Traitements adjuvants:
  - Mécaniques: compression locale, méchage, colle biologique, suture, méchage...
  - Inhibiteurs de fibrinolyse: acide tranexamique en cas de saignement muqueux 1g 3 à 4 fois /j
- Traitement spécifique:
  - Desmopressine
  - facteur Willebrand +/- fact VIII

# Desmopressine

- Libération rapide de VWF et de fact VIII, transitoire (X 2 à 5 en 1h, efficacité 6h)
- Efficace dans type 1, variable dans type 2
- Inefficace type 3
- CI type 2B
- Tachyphylaxie: épuisement de l'effet si répété
- Minirin\* 0,3ug/kg IV
- Octim\* 150ug si <50kg (1 pulvérisation), 300ug si >50kg(2 pulv) voie IN
- E II: rétention hydrosodée (hyponatrémie, HTA ..)
- TEST THERAPEUTIQUE +++

# Facteur Willebrand humain

- Wilfactin\* : VWF humain purifié
- Wilstart\* : VWF plus fact VIII
- Administration IV
- Augmentation de 2% des facteurs avec 1 UI/kg
- Pic plasmatique 30 à 60 min après perf
- **AVIS du CENTRE de L'HEMOPHILIE**

# Risque hémorragique en Gynéco

- Ménorragies:
  - contraception OP ou P, mirena\*++
  - Ac tranexamique des le 1<sup>er</sup> j des règles
  - CI aspirine, AINS (attention ibuprofen)
  - Si ménorragies sévères: desmopressine ou TTT substitutif, avis centre hémophilie
- Chirurgie programmée:
  - Desmopressine
  - TTT substitutif

# Accouchement

- Type 1:
  - augmentation physiologique VWF après 11è SA
  - Taux >50% à 34SA
- Type 2:
  - Augmentation taux mais reste dysfonctionnel
- Type 3:
  - Pas de modification des taux

# Accouchement

- Type 1:
  - si taux normalisés: analgésie péridurale non CI, délivrance RAS
  - si VWF: RCo ou fact VIII:C abaissés ou allongement du TO (PFA) à 34 SA péridurale CI, desmopressine après clampage cordon ombilical
- Type 2 et 3: accouchement en milieu spécialisé
  - Péridurale CI
  - Accouchement par VB ou César sous couvert de VWF jusqu'au 4<sup>èj</sup> (7<sup>èj</sup> si César ou type 3)

# Nouveau né

- 50% de risque d'être atteint pour NNé dans type 1 ou 2
  - Attention aux manœuvres obstétricales d'extraction
  - Tout geste invasif non indispensable proscrit
- Pas de risque pour NNé type 3



# Interruption de grossesse

- Correction du trouble de l'hémostase: desmopressine, VWF, ac tranexamique
- Stéroïdes CI
- Aspiration au bloc opératoire

# Fécondation in vitro

- Risque hémorragique : ponction ovocytaire, implantation embryonnaire
  - Desmopressine avant ponction ovocytaire type 1
  - Type 2 et 3 VWF avant ponction pdt 24 à 48h, puis à l'implantation
  - Surv échographique à J2

# Conclusion

- Importance des ATCDTS hémorragiques
- Dépistage si ATCDTS
- Risque variable selon type
- Anticipation
- Avis centre de l'hémophilie