

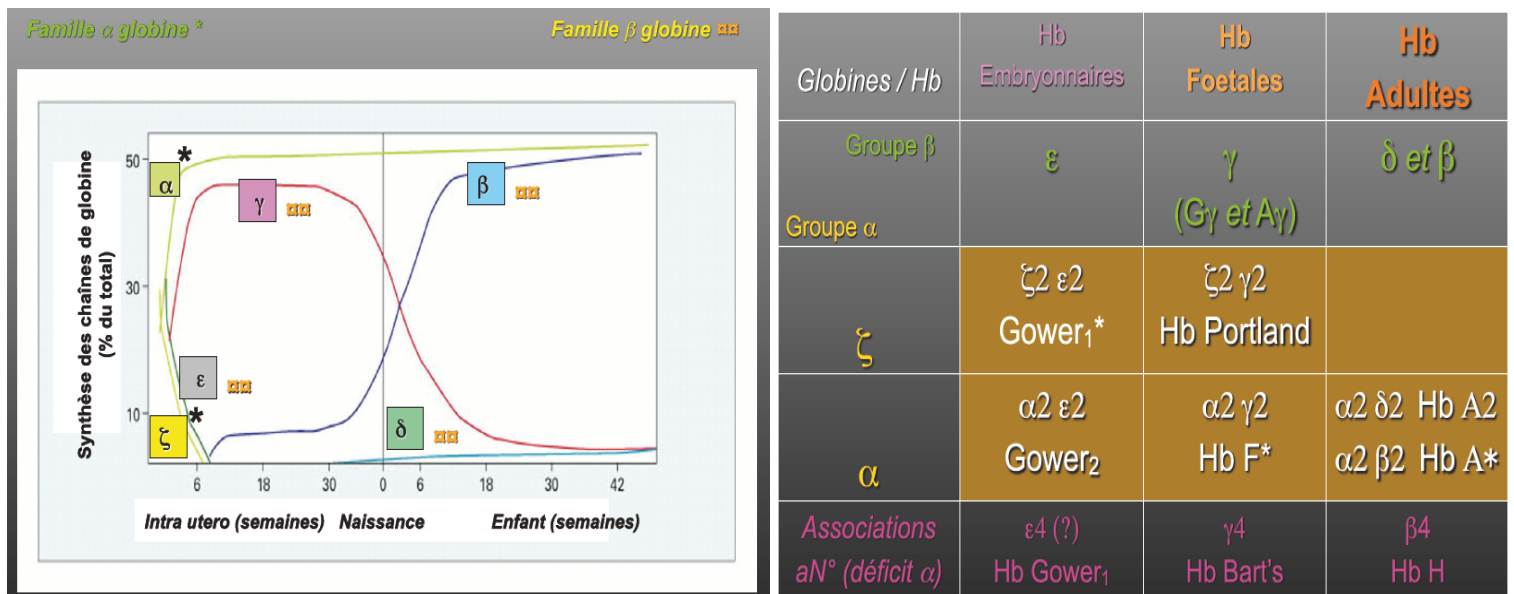
Hémoglobinoopathies

1 Méthodes d'analyse de l'hémoglobine

Le sang veineux est prélevé sur **EDTA** puis les hématies sont lavées et lysées. Puis analysées :

- Par électrophorèse sur acétate de cellulose ou agarose en milieu alcalin à pH 8,6.
- Par électrophorèse sur agarose en milieu acide pH 6,2 (sépare les différentes Hb).
- Par isofocalisation électrique (surtout pour l'Hb des nouveaux nés car plus sensible).
- Par le test d'Itano (test de solubilité de l'Hb S).
- Par dosage spectrophotométrique.
- Par dosage sur HPLC.

Hb	Chaîne	Adulte
A	$\alpha_2\beta_2$	97-99%
A2	$\alpha_2\delta_2$	< 3,5%
F	$\alpha_2\gamma_2$	< 1%
H	β_4	-
Bart's	γ_4	-



- ➔ Chaîne α : Chr 16
- ➔ Chaîne β : Chr 11

2 Les Thalassémies (Anomalies quantitatives)

- **Hémoglobinopathie** corpusculaire et constitutionnelle, autosomique récessive
- Défaut de synthèse quantitatif d'une chaîne de la globine :
 - Anomalie de la **chaîne** α : **α -thalassémie**
 - **Anomalie de la chaîne** β : **β -thalassémie**
- Entraîne un excès de la chaîne complémentaire
- **Hétérozygote ou homozygote**

2.1 Les β Thalassémies

2.1.1 Physiopathologie

- Excès relatif de chaîne α :
 - Favorise l'apoptose des érythroblastes
 - Erythropoïèse inefficace → Erythropoïèse extra médullaire : Hépto/splénomégalie
 - Hémolyse extra-vasculaire / Macrophage / rate
 - Hyperplasie érythroblastique secondaire → Malformation du squelette
- Déficit en chaîne de chaîne β = augmentation des chaînes β like :
 - Hb F : $\alpha_2\gamma_2$
 - Hb A2 : $\alpha_2\delta_2$

2.1.2 Transmission / épidémiologie

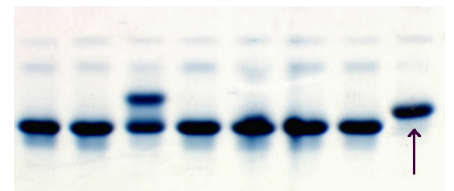
- 2 gènes β / mutations ponctuelles :
 - Homozygotes :
 - β^0 si pas de chaîne β produite
 - β^+ si synthèse résiduelle de chaîne β
 - Hétérozygotes :
 - Asymptomatiques, transmetteurs
- Fréquente sur le pourtour méditerranéen (Italie, grèce, France, magreb)
- Un peu moins en thaïlande, moyen orient, afrique et antilles.

Hb	Chaîne	Adulte sain	β majeure HOMO	β intermédiaire HOMO	β mineure HETERO	β minime HETERO
A	$\alpha_2\beta_2$	97-99%	0% dans les β^0 5-45% dans les β^+			
A2	$\alpha_2\delta_2$	< 3,5%	> 3,5%	> 3,5%	> 3,5%	> 3,5%
F	$\alpha_2\gamma_2$	< 1%	50 à 95%	>1%	>1%	<1%
H	β_4	-	-	-	-	-
Bart's	γ_4	-	-	-	-	-

2.1.3 Diagnostic positif

➤ β Thalassémie homozygote majeure = Maladie de COOLEY

- Clinique :
 - Syndrome anémique dès la naissance
 - Hépatosplénomégalie (due à érythropoïèse extra-médullaire suite à l'hémolyse intra médullaire)
 - Sub-ictère
 - Faciès mongoloïde (hyperplasie des os plats), visible à la radio
- NFS:
 - Anémie sévère (4 à 7 !), intensément microcytaire et hypochrome, peu régénératif (AMHA)
 - Frottis : dysérythropoïèse : anisocytose, poïkilocytose, microcyte, annulocytose, érythroblastes circulants, GR
- Electrophorèse de l'Hb :
 - Hb A : Absente dans les β^0 5 à 45% dans les β^+
 - Hb F : 50 à 95 %
 - Hb A2 : normale à augmentée (> 3,5%)
- Autres :
 - Bilirubine libre légèrement augmentée = hémolyse chronique
 - Ferritinémie et sidérémie élevée = lié à la dysérythropoïèse
 - Résistance globulaire osmotique



➤ β Thalassémie homozygote intermédiaire

- 10% des formes homozygotes, forme COOLEY atténuée,
- Hb entre 7 et 9 g/dL
- Hb F augmentée

➤ β Thalassémie hétérozygote = thalassémie mineure :

- Anémie très diminuée > 9, microcytaire, hypochrome (AMHA)
- Hb A2 > 3,5%, Hb F > 1%

➤ β Thalassémie hétérozygote = thalassémie minime :

- Porteur inapparent, pas d'anémie
- Pseudo polyglobulie hypochrome microcytaire
- HbA2 > 3,5%, Hb F normale

2.1.3 Ttt et pronostic

➤ Maladie de COOLEY :

- Transfusion isogroupes phénotypes (maintenir > 10g)
- Ttt chélateur du fer (DESFERAL®)
- Vaccination + Splénectomie (si transfusions inefficaces) + ORACILLINE au long cours
- Greffe de MO allogénique
- Pronostic sévère
- Majoration de l'hépatosplénomégalie
- Insuffisance endocrinienne, cardiaque, mort.
- Si prise en charge de l'anémie, ils peuvent atteindre l'âge adulte, ainsi hémossidérose IIr

NB : biopsie des villosités chorale à 10 SA si risque de thal majeure

- **Autres β -thalassémies : ne nécessite pas de ttt médical**

2.2 Les α Thalassémies

2.1.1 Physiopathologie

- **Excès relatif de chaîne non α :**
- Précipitation dans les GR circulants
 - Hémolyse prématurée, splénique
 - Formes sévères : révélation néonatale
 - Formations de tétramères :
 - γ_4 : Hb de Bart
 - β_4 : Hb H

2.1.2 Transmission / épidémiologie

- Fréquent dans le Sud-est asiatique, puis Afrique, Moyen-Orient
- Superposable au Plasmodium
- **Délétion des 4 gènes α (--/--)**
- **Anasarque foeto-placentaire**, mort fœtale in utero, anémie sévère < 60g/l, macrocytose et présence de **Hb de Bart γ_4 80-90%**.
- **Délétion de 3 gènes (--/-a) :**
- **Hémoglobinoses H**, on a une anémie chronique hémolytique 70-90 g/l et présence de corps de Heinz, splénomégalie, surinfection.
On a **30 % d' Hb de Bart γ_4** .
- **Délétion de 2 gènes (- a / -a) ou (--/aa)**
- **α Thalassémie mineure** : asymptomatique, microcytose sans anémie et 10-15% d' Hb de Bart γ_4 .
- **Délétion d'un gène (- a / aa)**
- tout est normal, on a 0-2% d' Hb de Bart γ_4 .

2.1.3 Diagnostic positif

- **α Thalassémie majeure :**
- Anasarque foeto-placentaire, létal
 - Anémie macrocytaire sévère
 - Isoélectrofocalisation de l'Hb :
 - 0% d'Hb A
 - 0% d'Hb F
 - 80% d'Hb Bart's
 - 10 % d'Hb H
 - Présence d'Hb embryon et Portland
- **Hémoglobinoses H :**
- Clinique d'anémie hémolytique (β Thalassémie homozygote intermédiaire)
 - AMHR
 - GR à **corps de Heinz** (précipité d'Hb H)
 - Isoélectrofocalisation de l'Hb :
 - 70% Hb A,
 - 10 à 30% de H
 - Traces d'Hb Bart's

- α Thalassémie mineure type 1
 - Asymptomatique
 - Microcytose sans anémie, ou pseudo polyglobulie microcytaire et hypochrome
 - Naissance : 5% d'Hb Bart's
 - Adulte Hb normale : parfois HbA2 < 2,5%
- α Thalassémie mineure type 2 (silencieuse)
 - Asymptomatique
 - Naissance : 2% d'Hb Bart's
 - Adulte biologie normale

Hb	Chaîne	Adulte sain	α majeure	Hemoglobinoses H	α mineure	α minime
A	α ₂ β ₂	97-99%	0%	70%	N	N
A2	α ₂ δ ₂	< 3,5%	0%	> 3,5%	< 2,5%	N
F	α ₂ γ ₂	< 1%	0%	10 à 30%	N	N
H	β ₄	-	10%	-	-	-
Bart's	γ ₄	-	80%	Traces	-	-

3 Drépanocytose (Anomalie qualitative)

→ Hémoglobinopathie corpusculaire constitutionnelle autosomique récessive

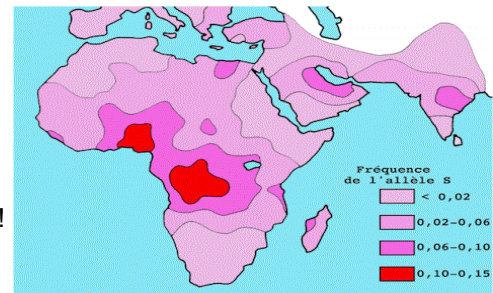
→ Due à la **mutation de GLU en 6 de la chaîne β de la globine en VAL**. L'hémoglobine résultante est l'**Hb S** qui a la propriété de se polymériser et de transformer le GR en forme de faucille (= **Drépanocyte**) lorsqu'il y a hypoxie, acidose ou déshydratation.

3.1 Physiopathologie

- Hypoxie, désydratation, acidose, inflammation → Polymérisation de l'Hb S (si > 30% d'Hb S)
 - Phénomène inhibé par l'Hb F (si + de 20%) et A2
- Déformation du GR en faucille = falciformation → Perte de la déformabilité
 - Hémolyse prématurée
 - Majoration viscosité sanguine : **occlusions micro-vasculaires**
 - Favorisée par ponts moléculaires VLA-4 GR / VCAM-1 CEV, et CD36 GR / thrombospondine / CD36 CEV.
 - **Micro-infarctus**
 - **Crises cliniques de « vaso-occlusion »**: os, rate, rein, cerveau, rétine, poumons,...
 - **Douleurs+++; surinfections**

3.2 Epidémiologie / Transmission

- Distribution géographique :
 - Surtt chez les noirs → 1/65 naissances
 - /Afrique, Amérique, antilles
 - France = 1/4500 naissances = 1^{er} risque génétique !
- Transmission :
 - Homozygote S/S
 - Hétérozygote A/S
 - Double hétérozygotes ou hétérozygotes composites S/C , S/ β Thal



3.3 Diagnostic positif

- Formes homozygote :
 - Clinique :
 - Ethnie exposée
 - Néonatal: asymptomatique
 - Diagnostic à 6 mois – 1 an (quand HbS remplace HbF...)
 - Syndrome anémique chronique (souvent assez bien toléré)
 - Association initiale subictère – grosse rate (HL extra-vasculaire)
 - **Selon l'âge:**
 - Premières années: *pronostic vital*
 - Triade **Hémolyse + complications Thrombotiques + Infections**
 - Jusqu'à l'adolescence:
 - Crises douloureuses paroxystiques vaso-occlusives
 - Adulte:

- Hémolyse chronique + exacerbations selon facteurs favorisants + complications dégénératives

■ Complications aiguës

• Crises douloureuses :

- Manifestation la plus fréquente; = ischémie
- Spontanées
- Déclenchées (effort, stress, fièvre, hypoxie, déshydratation)
- Avant 3 ans: petits os mains, pieds (syndrome pied mains)
- Surtout entre 5 et 20 ans
- Os: membres, thorax, rachis,
- Abdomen: infarctus splénique (disparition grosse rate), mésentérique, rénal

• Infections (Immunodépression due à l'asplénisme via infarctus répétés)

- *Hyposplénie acquise favorisante*
- Pneumopathie, méningite, septicémie, ostéomyélite
- Pneumocoque, salmonelles

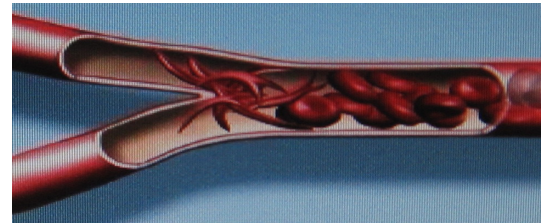
• Poussées anémiques aiguës

- Carence ajoutée en fer, folates
- Erythroblastopénie transitoire: parvovirus B19
- Séquestration splénique aigue

• Accidents vaso-occlusifs (AVO)

- AVC : 5 à 15%
- Priapisme, rétine,...

- Syndrome douloureux thoracique aigu
- 25 à 40% des patients; décès 20%
- Infection + EP + vaso-occlusion



■ Complications chroniques

- Insuffisance rénale par nécrose papillaire rénale
- Insuffisance cardiaque
- Insuffisance respiratoire
- Ostéonécrose aseptique fémorale ou humérale, déformations osseuses, ulcérations maléolaires cutanées
- Lithiases biliaires
- Démence par répétition des AVC, ± symptomatiques
- Hémochromatose secondaire

○ NFS

- Anémie chronique +/- sévère (70 à 90 g/L) type **ANNR**

■ Frottis érythrocytaire :

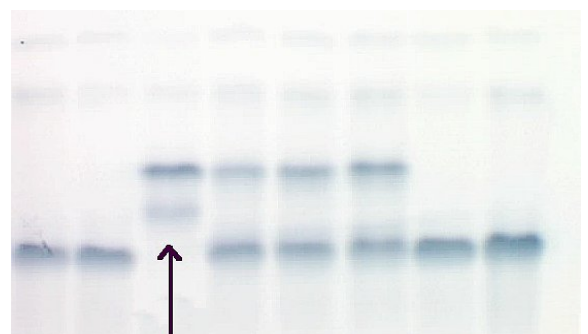
- Erythroblastose, poïkilocytose
- Quelques drépanocytes spontanés
- Corps de Joly (hyposplénisme acquis)

- Test de falciformation entre lame et lamelle : **test d'EMMEL** +

- Svt petite **hyperleucocytose 15 – 20 G/L**, voire **petite myélémie** si crise osseuses

○ Electrophorèse de l'Hb :

- Absence Hb A
- Hb A2: 2 à 4%; *dosage spécifique*
- Hb F: 1 à 15%; *dosage spécifique*
- Hb S: 75 à 90 %



- Autres :
 - Iso-électro-folialisation
 - HPLC
- **Formes hétérozygote :**
 - Clinique
 - Habituellement **asymptomatiques**
 - Infarctus spléniques ou douleurs osseuses possibles si hypoxie sévère
 - NFS :
 - Hémogramme normal, pas de drépanocyte circulant
 - Falciformation provoquée positive
 - Electrophorèse de l'Hb :
 - Hb A: 55 à 60%
 - Hb A2: 2 à 3%
 - Hb S: 40 à 45%
- **Formes hétérozygote composite (induisent des syndromes majeurs)**
 - S/βthal :
 - *Formes les + sévères : Italie du Sud, Grece*
 - *Noirs : Symptomatologie plus atténuée*
 - *Mycrocytose hypochrome*
 - *Drépanocytes rares au frottis*
 - *Electrophorèse de l'Hb :*
 - *HbS prédomine*
 - *Hb A absente ou 10 à 30 %selon b0 ou b+*
 - *HbA2 majorée (4-6%)*
 - *Hb F 5 à 15%)*
 - S/C :
 - Symptomatologie plus modérée, complications moins fréquentes
 - Rétinopathie plus fréquente
 - *Frottis: GR cibles*
 - Electrophorèse Hb:
 - *Hb S et Hb C en quantités égales*
 - *Hb F 2 à 6%*

3.4 Traitement des homozygotes :

- **Ttt généraux et prévention des accidents vaso-occlusifs :**
 - **Hospitalisation**
 - Lutter contre **hypoxie et déshydratation** (réhydratation)
 - **Vaccinations !!!**
 - pneumocoque, méningocoque, hémophilus influenzae
 - **Pénicilline orale** lors des 5 premières années
 - Traiter rapidement toute infection, toute fièvre
 - Antibiothérapie bactéricide à large spectre
 - Après les hémocultures
- **Ttt de la crise douloureuse (en ambulatoire ou hospitalisation) :**
 - Antalgique + AINS
 - Souvent: morphine IV seringue électrique
 - Hydratation
 - Contrôle du pH sanguin
 - Acidose: favorisante
 - Oxygénothérapie

➤ **Transfusions :**

- **Transfusion isolée**
 - Traitement chronique de l'anémie
 - Déleucocyté, isogroupe, phénotypé,...
- **Transfusion prolongée**
 - Maintenir Hb S à moins de 30% par dilution
 - Prévention de récurrence d'AVC, grossesse
- **Exanguino-transfusion partielle (Urgence)**
 - accident vaso-occlusif grave, syndrome thoracique aigu
 - Obtenir Hb S < 30%

+ **Acide folique**

➤ **Hydroxyurée (Hydrée®)**

- Majorer taux d'HbF et % de GR contenant HbF
- En 1^{ère} intention si > 3 crises vaso-occlusives / an
- Posologie progressive
- Jusqu'à limite de **toxicité hématologique**
- En cas de crises douloureuses fréquentes
- **Prévention des rechutes AVC**

➤ **Greffe de moelle :**

- Allo-greffe
- Enfants ayant une forme sévère, avec donneur apparenté HLA identique

➤ **Thérapie à venir :**

- Thérapie génique
- Réactivateurs de la synthèse de l'Hb F → 5 Azédoxycytidine
- Inhibiteur de la déshydratation érythrocytaire (Mg)
- NO et vasodilatateurs

➤ **NB : Espérance de vie = 65 ans**