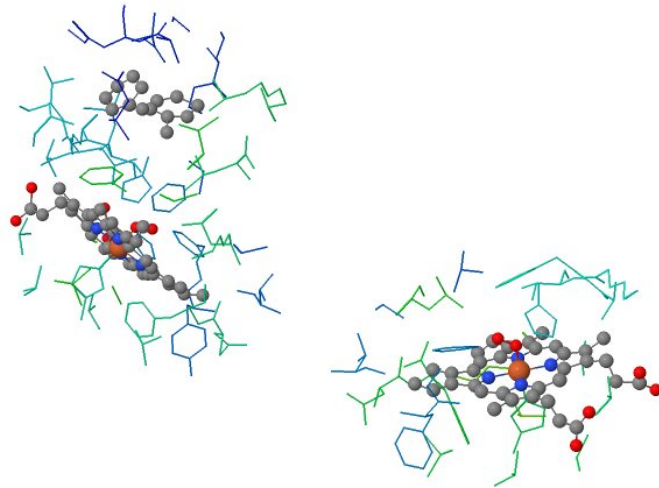


#001

Généralités — structure de l'hémoglobine et classification



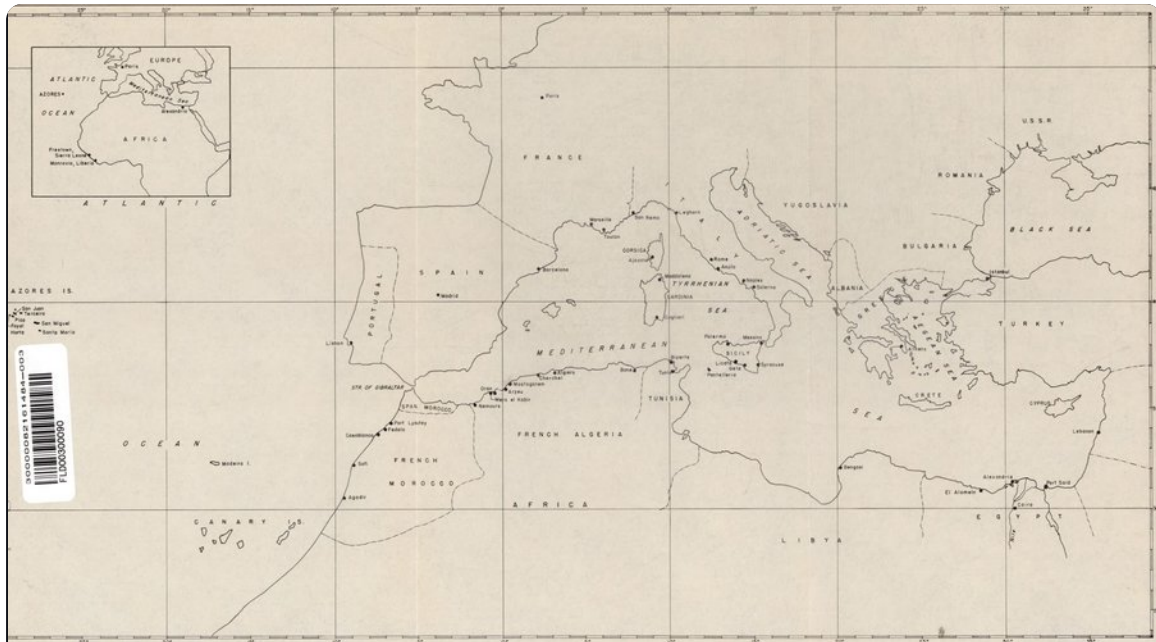
L'hémoglobine adulte normale (HbA) est un tétramère composé de deux chaînes alpha et deux chaînes bêta, dont les anomalies quantitatives ou qualitatives définissent les hémoglobinopathies.

Wikimedia Commons (CC)

- Deux grandes catégories d'hémoglobinopathies : les anomalies qualitatives (structure anormale de la globine, ex. drépanocytose) et les anomalies quantitatives (défaut de synthèse, thalassémies).
- Hémoglobines physiologiques : HbA ($\alpha_2\beta_2$, majoritaire chez l'adulte), HbA2 ($\alpha_2\delta_2$, < 3,5 %), HbF ($\alpha_2\gamma_2$, hémoglobine fœtale, résiduelle < 1 % chez l'adulte sain).
- Maladies génétiques les plus fréquentes au monde, transmises sur un mode autosomique récessif, avec une répartition géographique historiquement liée à la pression sélective du paludisme.

#002

Épidémiologie et répartition géographique



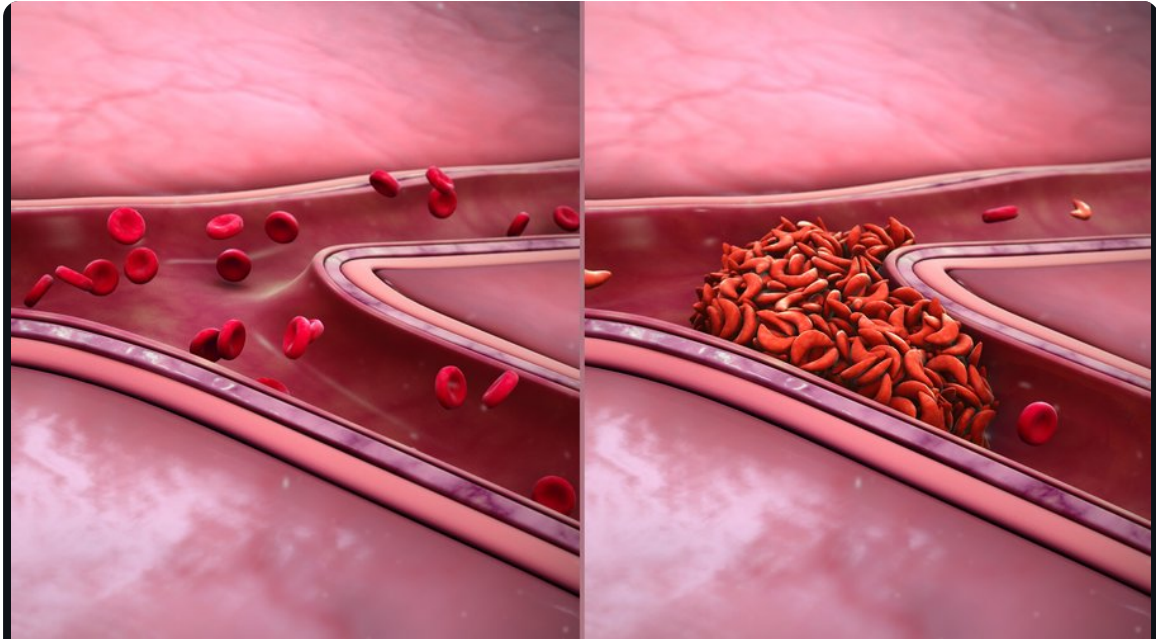
La répartition mondiale des hémoglobinopathies suit historiquement les zones d'endémie palustre, l'état hétérozygote conférant une protection relative contre les formes graves de paludisme.

Wikimedia Commons (CC)

- Drépanocytose : prévalence maximale en Afrique subsaharienne, mais aussi présente aux Antilles, au Moyen-Orient et en Inde ; maladie génétique la plus fréquente en France du fait des flux migratoires.
- Thalassémies : bêta-thalassémie fréquente dans le bassin méditerranéen, le Moyen-Orient et l'Asie du Sud-Est (« ceinture thalassémique ») ; alpha-thalassémie particulièrement fréquente en Asie du Sud-Est et en Afrique.
- En France, dépistage néonatal ciblé de la drépanocytose selon l'origine géographique parentale (élargi progressivement vers un dépistage universel dans plusieurs régions).

#003

Drépanocytose — physiopathologie



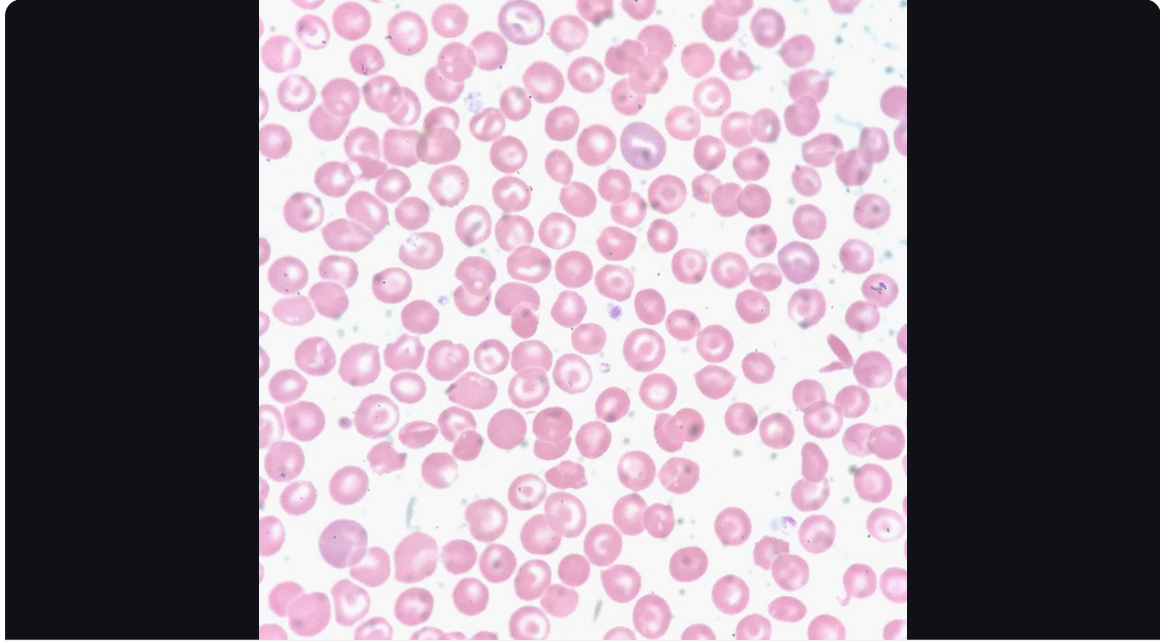
La mutation du gène de la bêta-globine (HbS) entraîne, en situation de désoxygénation, la polymérisation de l'hémoglobine et la déformation caractéristique des globules rouges en faucille.

Wikimedia Commons (CC)

- Mutation ponctuelle du gène de la bêta-globine (substitution acide glutamique → valine en position 6) produisant l'hémoglobine S (HbS), qui polymérise en désoxygénation.
- La falciformation des hématies entraîne une hémolyse chronique et une vaso-occlusion microcirculatoire, à l'origine de la double composante ischémique et hémolytique de la maladie.
- Facteurs déclenchant la falciformation : hypoxie, déshydratation, acidose, froid, fièvre, infection — éléments clés de l'éducation thérapeutique du patient.
- Trait drépanocytaire (hétérozygote AS) : généralement asymptomatique, protecteur contre le paludisme grave, mais à dépister avant certaines situations à risque (anesthésie, altitude, effort extrême).

#004

Drépanocytose — manifestations cliniques et complications aiguës



La crise vaso-occlusive douloureuse, manifestation la plus fréquente de la drépanocytose, résulte de l'obstruction microcirculatoire par les hématies falciformes et constitue une urgence thérapeutique.

Wikimedia Commons (CC)

- Crise vaso-occlusive osseuse (CVO) : douleur intense d'apparition brutale, touchant os longs, rachis ou bassin ; prise en charge antalgique rapide et efficace impérative (délai < 30 min aux urgences).
- Syndrome thoracique aigu : douleur thoracique, dyspnée, fièvre, infiltrat radiologique nouveau — première cause de décès chez l'adulte drépanocytaire, nécessite une prise en charge en urgence intensive.
- Séquestration splénique aiguë : chute brutale de l'hémoglobine avec splénomégalie douloureuse, principalement chez l'enfant jeune — urgence vitale par choc hypovolémique.
- Autres urgences : priapisme (urgence urologique), accident vasculaire cérébral (surtout chez l'enfant), infections invasives à germes encapsulés favorisées par l'asplénie fonctionnelle.

#005

Drépanocytose — complications chroniques



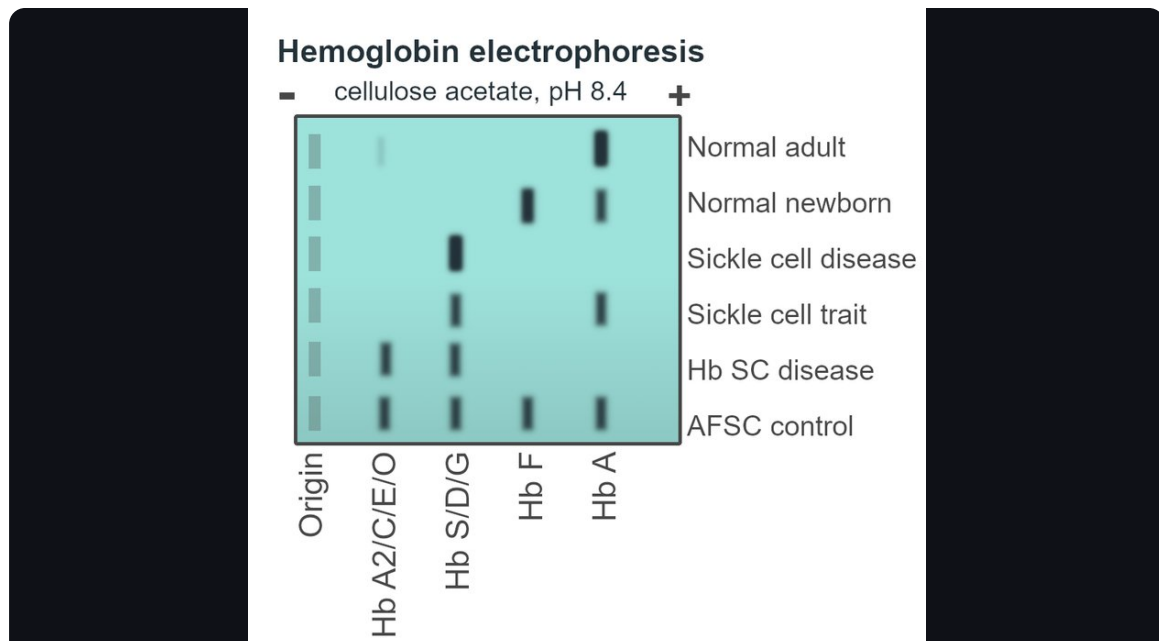
L'accumulation des épisodes vaso-occlusifs et de l'hémolyse chronique aboutit progressivement à des atteintes d'organes multiples : rein, œil, os, poumon, peau.

Wikimedia Commons (CC)

- Néphropathie drépanocytaire : hyperfiltration glomérulaire précoce évoluant vers une insuffisance rénale chronique, nécessitant une surveillance régulière de la protéinurie et de la fonction rénale.
- Rétinopathie proliférante, ostéonécrose de la tête fémorale (nécessitant parfois une prothèse précoce), ulcères cutanés de jambe chroniques et difficiles à cicatriser.
- Hypertension artérielle pulmonaire : complication grave et sous-diagnostiquée, à dépister par échocardiographie régulière, facteur pronostique majeur de mortalité.
- Cardiopathie drépanocytaire chronique par surcharge de débit liée à l'anémie hémolytique persistante, s'ajoutant au risque de surcharge en fer chez les patients polytransfusés.

#006

Drépanocytose — diagnostic biologique



L'électrophorèse de l'hémoglobine ou la chromatographie liquide haute performance (HPLC) permettent d'identifier et de quantifier l'HbS, confirmant le diagnostic de drépanocytose.

Wikimedia Commons (CC)

- Électrophorèse de l'hémoglobine ou HPLC : examen de référence identifiant et quantifiant les différentes fractions d'hémoglobine (HbS, HbA, HbF, HbA2).
- Forme homozygote SS : HbS quasi exclusive (> 80 %), absence d'HbA, HbF variable — forme la plus sévère de la maladie.
- Formes composites (SC, S-bêta-thalassémie) : profils électrophorétiques spécifiques, gravité clinique intermédiaire mais nécessitant la même vigilance.
- Frottis sanguin : présence de drépanocytes (hématies en faucille), corps de Jolly (asplénie fonctionnelle), signes d'hémolyse chronique (réticulocytose, bilirubine libre élevée).

#007

Drépanocytose — prise en charge et traitement de fond



L'hydroxyurée, en augmentant le taux d'hémoglobine fœtale, reste le traitement de fond de référence de la drépanocytose, réduisant significativement la fréquence des crises vaso-occlusives.

Wikimedia Commons (CC)

- Mesures préventives essentielles au quotidien : hydratation abondante, éviction du froid et des efforts extrêmes, prise en charge rapide de toute fièvre, vaccination anti-pneumococcique renforcée.
- Hydroxyurée : augmente la synthèse d'HbF, réduisant la falciformation ; diminue la fréquence des CVO, des STA et le besoin transfusionnel — surveillance hématologique régulière (risque de myélotoxicité).
- Programme transfusionnel d'échange (érythraphérèse) dans les formes sévères ou en prévention secondaire d'AVC, visant à maintenir un taux d'HbS < 30 %.
- Antalgie adaptée à l'intensité de la douleur dès la CVO (paliers OMS), avec protocoles personnalisés et carte de soins pour raccourcir le délai de prise en charge aux urgences.

#008

Drépanocytose — greffe et thérapie génique



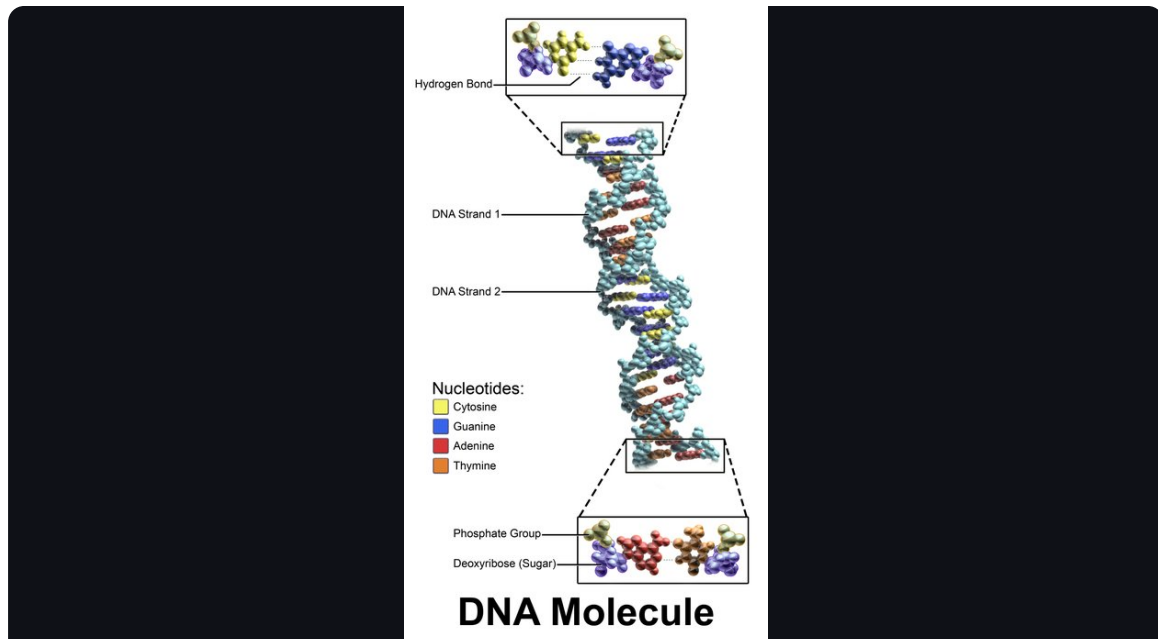
L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et, plus récemment, la thérapie génique, offrent désormais une perspective de guérison définitive de la drépanocytose sévère.

Wikimedia Commons (CC)

- Allogreffe de CSH à partir d'un donneur familial HLA-identique : seul traitement curatif validé de longue date, réservé aux formes sévères de l'enfant/jeune adulte avec donneur disponible.
- Thérapies géniques récemment approuvées (exagamglogène autotemcel par édition CRISPR-Cas9, lovotibeglogène autotemcel) : modification ex vivo des cellules souches du patient lui-même, s'affranchissant du besoin de donneur.
- Procédure lourde (aphérèse, conditionnement myéloablatif, hospitalisation prolongée) réservée à des centres experts, avec des résultats préliminaires très encourageants sur l'arrêt des CVO.

#009

Thalassémies — physiopathologie et classification



Les thalassémies résultent d'un défaut quantitatif de synthèse d'une ou plusieurs chaînes de globine, entraînant un déséquilibre toxique pour les précurseurs érythroïdes.

Wikimedia Commons (CC)

- Bêta-thalassémie : mutations du gène de la bêta-globine réduisant (β^+) ou abolissant (β^0) sa synthèse, entraînant un excès relatif de chaînes alpha précipitant dans les précurseurs érythroïdes.
- Alpha-thalassémie : délétions le plus souvent (1 à 4 gènes alpha sur les 4 normalement présents), sévérité proportionnelle au nombre de gènes délétés.
- Classification clinique en trois niveaux : trait thalassémique (mineur, asymptomatique), thalassémie intermédiaire (anémie modérée, transfusions occasionnelles), thalassémie majeure (transfusion-dépendante dès la petite enfance).

#010

Bêta-thalassémie majeure — clinique et prise en charge



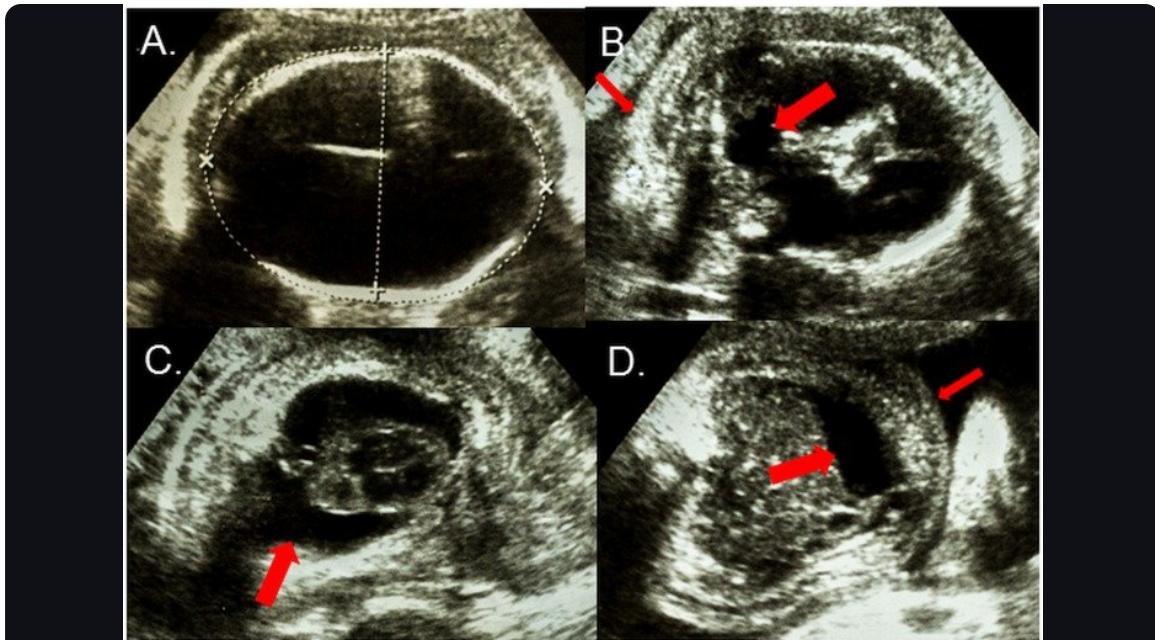
La bêta-thalassémie majeure se manifeste dès les premiers mois de vie par une anémie sévère nécessitant des transfusions régulières à vie et par des déformations osseuses liées à l'hyperplasie médullaire compensatrice.

Wikimedia Commons (CC)

- Anémie sévère dès l'âge de 6-24 mois (chute physiologique de l'HbF), retard staturo-pondéral, pâleur majeure — révélatrice en l'absence de dépistage néonatal.
- Déformations crânio-faciales caractéristiques (« faciès thalassémique ») et hépatosplénomégalie majeure par hématopoïèse extramédullaire compensatrice en l'absence de transfusion adéquate.
- Programme transfusionnel régulier (toutes les 2-4 semaines) visant un taux d'hémoglobine pré-transfusionnel > 95 g/L, permettant une croissance et un développement normaux.
- Chélation du fer systématique dès le début du programme transfusionnel (déféropirone, déférasirox), indispensable pour prévenir la surcharge en fer cardiaque et hépatique.

#011

Alpha-thalassémies



La sévérité de l'alpha-thalassémie est directement proportionnelle au nombre de gènes alpha délétés, allant de la forme silencieuse (1 gène) à l'anasarque fœtoplacentaire létale (4 gènes, hémoglobine de Bart).

Wikimedia Commons (CC)

- Perte d'un gène alpha ($-\alpha/\alpha$) : porteur silencieux, totalement asymptomatique, hémogramme normal ou quasi normal.
- Perte de deux gènes alpha (trait alpha-thalassémique) : microcytose modérée sans anémie significative, diagnostic différentiel principal de la carence martiale.
- Perte de trois gènes alpha (maladie d'HbH) : anémie hémolytique chronique modérée à sévère, splénomégalie, parfois transfusion-dépendante selon la sévérité.
- Perte des quatre gènes alpha (hémoglobine de Bart) : incompatible avec la vie, anasarque fœtoplacentaire et mort fœtale in utero ou néonatale précoce — dépistage prénatal essentiel dans les couples à risque.

#012

Dépistage néonatal et conseil génétique



Le dépistage néonatal systématique de la drépanocytose et le conseil génétique proposé aux couples à risque permettent une prise en charge précoce et une information éclairée sur le risque de transmission.

Wikimedia Commons (CC)

- Dépistage néonatal (test de Guthrie) : diagnostic précoce permettant d'instaurer la prophylaxie antipneumococcique et l'éducation parentale avant les premières complications.
- Conseil génétique systématique chez les couples porteurs identifiés (trait drépanocytaire ou thalassémique) : risque de 25 % de forme homozygote/composite sévère à chaque grossesse si les deux parents sont porteurs.
- Diagnostic prénatal (biopsie de trophoblaste, amniocentèse) proposé aux couples à haut risque, dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire dédiée.

#013

Grossesse et hémoglobinopathies



La grossesse chez une patiente porteuse d'une hémoglobinopathie majeure est une grossesse à haut risque, nécessitant un suivi multidisciplinaire rapproché associant obstétricien et hématologue.

Wikimedia Commons (CC)

- Drépanocytose et grossesse : risque accru de crises vaso-occlusives, de pré-éclampsie, de retard de croissance intra-utérin et de prématurité — surveillance obstétricale rapprochée indispensable.
- Programme transfusionnel prophylactique parfois instauré pendant la grossesse chez les patientes drépanocytaires à haut risque de complications.
- Chélation du fer contre-indiquée pendant la grossesse chez les patientes thalassémiques : interruption temporaire nécessitant une surveillance cardiaque rapprochée pendant cette période sans chélation.

#014

Suivi au long cours et complications transfusionnelles



L'IRM cardiaque et hépatique (T2*) est devenue l'examen de référence pour quantifier et suivre la surcharge en fer chez les patients polytransfusés, guidant l'adaptation du traitement chélateur.

Wikimedia Commons (CC)

- IRM T2* cardiaque et hépatique annuelle : quantification non invasive de la surcharge en fer tissulaire, corrélée au risque de cardiomyopathie et de cirrhose, guidant l'intensité de la chélation.
- Complications endocriniennes de la surcharge en fer : retard pubertaire, diabète, hypothyroïdie, hypoparathyroïdie — bilan endocrinien annuel systématique chez le thalassémique majeur.
- Allo-immunisation érythrocytaire : risque accru chez les patients polytransfusés (surtout drépanocytaires), justifiant un phénotypage érythrocytaire étendu avant la première transfusion.
- Suivi multidisciplinaire à vie (hématologue, cardiologue, endocrinologue, ophtalmologue) structuré autour d'un centre de référence des maladies rares de l'hémoglobine.

