



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2021

Thèse N°: 182

PARTICULARITES TRANSFUSIONNELLES LORS DES HEMOGLOBINOPATHIES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Monsieur Ayoub LAGZIRI

Né le 06 Juillet 1995 à Rabat

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Transfusion sanguine; Drépanocytose; Thalassémie;
Hémoglobinopathies

Membres du Jury :

Monsieur Samir SIAH

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Monsieur Abdelkader BELMEKKI

Professeur d'Hématologie Biologique

Madame Khadija LAHJOUJI

Directrice du Centre National de Transfusion Sanguine

Monsieur Aomar AGADR

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Saad MRANI

Professeur de Virologie

Monsieur Tarek DENDANE

Professeur de Réanimation Médicale

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31

صَلَّى
الْعَظِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI 1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI 2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Médecine Interne - Clinique Royale

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Anesthésie -Réanimation

Pr. SETTAF Abdellatif

Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne – Doyen de la EMPR

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation

Pr. BAYAHIA Rabéa

Néphrologie

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

Pr. BENSOUDA Yahia

Pharmacie galénique

Pr. BERRAHO Amina

Ophtalmologie

Pr. BEZAD Rachid

Gynécologie Obstétrique Méd. Chef

Maternité des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie- Dir. du Centre National PV

Rabat

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Chirurgie Générale Doyen de FMPT

Pr. BENSOUDA Adil

Anesthésie Réanimation

Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza

Gastro-Entérologie

Pr. CHRAIBI Chafiq

Gynécologie Obstétrique

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya

Cardiologie

Pr. JIDDANE Mohamed

Anatomie

Pr. ZOUHDI Mimoun

Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine

Radiothérapie

Pr. BEN RAIS Nezha

Biophysique

Pr. CAOUI Malika

Biophysique

Pr. CHRAIBI Abdelmajid

Doyen de la FMIPA

Pr. EL AMRANI Sabah

Pr. ERROUGANI Abdelkader

Pr. ESSAKALI Malika

Pr. ETTAYEBI Fouad

Pr. IFRINE Lahssen

Pr. RHRAB Brahim

Pr. SENOUCI Karima

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Générale - Directeur du CHUIS

Immunologie

Chirurgie Pédiatrique

Chirurgie Générale

Gynécologie –Obstétrique

Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*

Pr. BENTAHILA Abdelali

Pr. BERRADA Mohamed Saleh

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Pr. LAKHDAR Amina

Pr. MOUANE Nezha

Urologie Inspecteur du SSM

Pédiatrie

Traumatologie - Orthopédie

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane

Pr. AMRAOUI Mohamed

Pr. BAIDADA Abdelaziz

Pr. BARGACH Samir

Pr. EL MESNAOUI Abbes

Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila

ANDALOUSSI Ahmed

Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia

Pr. SEFIANI Abdelaziz

Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale

Chirurgie Générale

Gynécologie Obstétrique

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Générale

Oto-Rhino-Laryngologie Pr. IBEN ATTYA

Urologie

Ophtalmologie

Génétique

Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid

Pr. BOULANOUAR Abdelkrim

Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Pr. GAOUZI Ahmed Pédiatrie

Pr. OUZEDDOUN Naima

Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie

Ophtalmologie

Chirurgie Générale

Néphrologie

Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Pr. BIROUK Nazha

Pr. FELLAT Nadia

Pr. KADDOURI Noureddine

Gynécologie-Obstétrique

Neurologie

Cardiologie

Chirurgie Pédiatrique

Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal

Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Pr. BOUGTAB Abdessalam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
CHEFCHAOUNI Al Montacer
Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine

Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Touhami
Pr. BEZZA Ahmed*

Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp. Ar-razi Salé](#)

Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)

Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie Pr. CHARIF
Chirurgie Générale Pr. ECHARRAB El
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)

Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Pr.
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med

Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Enfants Rabat

Pr. EL OUNANI Mohamad
Pr. ETTAIR Said
International (Cheikh Khalifa)

Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Sina

Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omaer
Pr. LEKEHAL Brahim
Aff Acad. Est.

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yassir
TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des**

Chirurgie Générale
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ.**

Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé**

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire PériphériquePr.
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlane*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakia
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir*
Pr. THIMOU Amal

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique Pr. FILALI ADIB
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie

Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariem
Mohammed Anas
Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik

Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid

Salé

Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najiya

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFFS Mohamed El Amine

Chirurgie Générale

Ophthalmologie
Anatomie Pathologique Pr. BENBOUZID
Oto-Rhino-Laryngologie Pr. BENKIRANE
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophthalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophthalmologie
Rhumatologie Directeur Hôp. Al Ayachi

Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L.
Chirurgie - Pédiatrique

Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Hôpital Ibn Sina Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tarik
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saïda*

Pr. ZAHRAOUI Rachida
Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhoussaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nouredine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadiya
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame

Chirurgie Cardio - Vasculaire. Directeur

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie

Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie

Pr. SEKHSOKH Yassine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir

Spécialités

Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammad*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*

Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufiq
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*

Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*

Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des](#)

Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie

Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne [Directeur ERSSM](#)

Physiologie
Microbiologie

Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar

Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Amina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOR Mourad
 Pr. AWAB Almehti
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Zakaria Houssain
 Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*

Pharmacologie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Réanimation Médicale Pr. BELKHADIR
 Anesthésie-Réanimation Pr. BENCHEKROUN
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique et Bromatologie
 Traumatologie orthopédie

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*

Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali Anesthésie Réanimation	Pr. ECH-CHERIF
EL KETTANI Najoua	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
	Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl	Pharmacologie
Pr. MRABTI Hind	Neuro-chirurgie
Pr. NEJJARI Rachid	Oncologie Médicale
Pr. OUBEJJA Houda	Pharmacognosie
Pr. OUKABLI Mohamed*	Chirurgie Pédiatrique
Pr. RAHALI Younes	Anatomie Pathologique
Pharmacie	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiae	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
------------------------------	---

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- OrthopédiePr. BOUCHIKH
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Pneumologie
Hématologie Biologique
Génycologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-RéanimationPr. EL MARJANY
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie

Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-ObstétriquePr. BASSIR RIDA
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-GénéralePr. BOUZELMAT
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie

Pr. DAMIRI AMAL*
 Pr. DOGHMI NAWFAL*
 Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
 Pr. EL ANNAZ HICHAM*
 Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
 ABDERRAHMAN*
 Pr. EL KAOUI HAKIM*
 Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
 ISSAM*
 Pr. HAMAMA JALAL*
 Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
 Pr. HJIRA NAOUFAL*
 Pr. JIRA MOHAMED*
 Pr. JNIE NE ASMAA
 Pr. LARAQUI HICHAM*
 Pr. MAHFOUD TARIK*
 Pr. MEZIANE MOHAMMED*
 Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
 YASSINE*
 Pr. NAOUI HAFIDA*
 Pr. OBTEL MAJDOULINE
 Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
 Pr. SAOUAB RACHIDA*
 Pr. SBITTI YASSIR*
 Pr. ZADDOUG OMAR*
 Pr. ZIDOUH SAAD*

Anatomie Pathologique
 Anesthésie-Réanimation
 Pharmacie-Galénique
 Virologie
 Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 O.R.L.
 Dermatologie
 Médecine interne
 Physiologie
 Chirurgie-Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie-Orthopédie
 Anesthésie-Réanimation

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia
 Pr. ALAMI OUHABI Naima
 Pr. ALAOUI KATIM
 Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 Pr. ANSAR M'hammed
 Pr. BARKIYOU Malika
 Pr. BOUHOUCHE Ahmed
 Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 Pr. DAKKA Taoufiq
de la Coop.

Physiologie
 Biochimie-chimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Histologie-Embryologie
 Génétique Humaine
 Applications Pharmaceutiques
 Physiologie **Vice-Doyen chargé de la Rech. et**

Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
 Pr. IBRAHIMI Azeddine
 OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed
 Pr. RIDHA Ahlam
 Pr. TOUATI Driss
 Pr. ZAHIDI Ahmed

Pharmacologie
 Biologie moléculaire/Biotechnologie
 Chimie Organique
 Chimie
 Pharmacognosie
 Pharmacologie

*Enseignant militaire

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie Pr. DOUKKALI Anass
	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines FMPR

*Enseignant militaire



Dédicaces

À
FEU SA MAJESTÉ LE ROI
HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

À

SA MAJESTÉ LE ROI

MOHAMED VI

Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général

des Forces Armées Royales

Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale



Qu'Allah le glorifie et préserve son Royaume.

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE HÉRITIER
MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde.

À

SON ALTESSE ROYALE

LE PRINCE MOULAY RACHID



Que Dieu le protège.

À

TOUTE LA FAMILLE ROYALE



À

*Monsieur Le Général De Corps D'armée
Abdelfatah LOUARAK
Inspecteur Général Des FAR Et Commandant De La Zone Sud*

En témoignage de notre grand respect

Notre profonde considération et sincère admiration

À

*Monsieur Le Médecin Général De Brigade
Mohammed ABBAR
Professeur En urologie.
Inspecteur Du Service De Santé
Des Forces Armées Royales.*

En témoignage de notre grand respect,

Et notre profonde considération

À

*Monsieur Le Médecin Général De Brigade
Abdelatif BOULAHYA
Professeur De Chirurgie Cardio-Vasculaire.
Médecin Chef De L'Hôpital Militaire Avicenne De Marrakech*

En témoignant de notre grand respect et notre profonde considération



À

*Monsieur le Médecin Colonel Major
EL Mehdi ZBIR
Professeur de Cardiologie.
Médecin chef de l'HMIMV – Rabat*

En témoignant de notre grand respect et notre profonde considération



À

*Monsieur le Médecin Colonel Major Mohammed ELBAAJ
Professeur de médecine interne.
Directeur de l'HMMI-Meknès.*

En témoignant de notre grand respect et notre profonde considération



À

*Monsieur le Médecin Colonel
Taoufiq AMEZIANE
Professeur en Médecine Interne
Directeur de l'E.R.S.S.M*

En témoignage de notre grand respect Et notre profonde considération



À La mémoire de mon grand-père : Bouchta

*Cela fait un bon moment que vous nous avez quitté,
sans qu'on puisse combler le vide que vous avez laissé.
Je voulais partager ce travail avec vous, vous qui m'avez
encouragé à intégrer ce métier noble, vous qui étiez heureux
et souriant à chaque fois que vous m'avez vu avec la blouse
et le stéthoscope. J'espère que je vous ai rendu fier.
Je penserai toujours à vous. Que ton âme repose
en paix dans le vaste paradis d'ALLAH.*





*A mes très chers parents :
Abdelouahed et Saida*

*Vous n'avez cessé de croire en moi et de me donner
toute l'attention et tout l'amour qu'un fils puisse espérer.
Vous m'avez guidé, encouragé, remonté le moral et vous avez prié dans
chaque étape de ma vie. Aucun mot ne pourra être suffisant pour
montrer la grandeur de ma reconnaissance et mon amour. Ce travail
est dédié à vous comme preuve de mon profond amour, mon grand
respect et ma gratitude infinie pour les sacrifices incommensurables que
vous m'avez concéder. Puisse ALLAH vous accorder bonheur,
meilleure santé et longue vie. Je vous aime beaucoup !*





A mes très chers frères : Amine et Ismail

*En souvenir des moments agréables que
nous avons vécu durant notre enfance. Ce travail est un témoignage
de mon affection et mes profonds sentiments fraternels envers
vous. Vous me manquez énormément. Que ALLAH vous bénisse,
vous protège, vous procure bonne santé et vous aide à réaliser
vos rêves et d'atteindre vos buts dans le futur.*





À ma chère grand-mère : Aïcha

À mes chers oncles et tantes maternels et leurs conjoints

À mes chers oncles et tantes paternels et leurs conjoints

À mes chers cousins et cousines

*Ce travail est dédié à vous avec tous mes vœux de réussite
et de bonne santé. Qu'ALLAH vous accorde
une vie pleine de bonheur et de prospérité.*





A mes chers amis et collègues :

*Abdelhakim OUKOUHOU, Yassine OUALEHSINE, Khalil
BELKHAYAT, Lamyae DEFAA, Mustapha KHAIRI, Othmane
AMEUR, Souad LAHJOUI, Hamza EL ALAOUI, Aymane
KANTRI, Mohammed MAHBOUBI, Hatim SABRI EL ALAOUI,
Anas TABICHE, Noamane RHAZANI, Bilal LAMRABTENE,
Mokhtar BENSAID, Layla BOUHAFRA.*

*En souvenir des moments agréables vécus ensemble et pour l'amitié
inconditionnelle qui nous réunit. Je vous souhaite plein de succès et de
bonheur. Merci d'avoir été présents tout le long de ce parcours.*





Remerciements





A Notre Maître et Président du Jury
Monsieur le Médecin Colonel Major SAMIR SIAH
Professeur d'Anesthésie – Réanimation
Chef du Service C.P.R et des Brûlés HMIMV-Rabat

*Nous sommes très sensibles à la gentillesse et à la cordialité
de votre accueil. Votre présidence de jury de cette thèse est
pour nous un grand honneur. Nous vous sommes
très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail.*





A Notre Maître et Rapporteur de thèse
Monsieur le Médecin Colonel Abdelkader BELMEKKI
Professeur d'hématologie-biologique
Chef du centre de transfusion sanguine HMIMV-Rabat

*Je vous remercie pour m'avoir proposé cet excellent sujet de thèse,
pour m'avoir fait profiter de vos compétences professionnelles
incontestables et pour votre disponibilité malgré votre planning chargé,
veuillez agréer cher maître, l'expression de nos sincères remerciements.*





A notre Maitre, Juge de thèse

Madame Khadija LAHJOUI

Directrice du Centre National de Transfusion Sanguine

*Nos vifs remerciements pour nous avoir honorés par votre présence
parmi les membres du jury et pour nous avoir accordés le temps à
expertiser notre travail. Veuillez trouver ici, cher Maitre,
le témoignage de notre grande estime et
de notre profond respect.*





A notre maître et juge de thèse
Monsieur le Médecin Colonel Aomar AGADR
Professeur de pédiatrie
Chef de service de pédiatrie HMIMV-Rabat

*Le grand honneur de votre présence au sein de notre jury nous
a touchés infiniment. Qu'il me soit permis de vous présenter à travers
ce travail le témoignage de mon profond respect
et l'expression de ma grande reconnaissance.*





À notre maître et juge de thèse
Monsieur MRANI Saad
Professeur de virologie
à la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat

Votre présence au sein de notre jury nous honore énormément.

*Veuillez agréer cher maître, à travers
ce travail, l'expression de notre grande reconnaissance et notre
profond respect*





À notre maître et juge de thèse
Monsieur Tarik DENDANE
Professeur d'anesthésie-réanimation
Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina – Rabat

Nous sommes très sensibles à l'honneur
que vous nous faites en acceptant de siéger parmi les membres
de notre jury de thèse. Permettez-nous, cher Maître,
de vous exprimer ici notre grande estime et de notre sincère
reconnaissance.





Liste des abréviations



LISTE DES ABREVIATIONS

2,3 DPG	: 2,3 diphosphoglycérate
α	: alpha
$\alpha+$	: Mutant à l'origine de l'absence d'un seul gène α
$\alpha 0$	: Mutant à l'origine de l'absence de deux gènes α
Ac anti-HBc	: Anticorps anti Hépatite B de core
ADN	: acide désoxyribonucléique
Ag HBs	: Antigène de l'hépatite B de surface
ARNm	: Acide ribonucléique messenger
ARMS	: Amplification-refractory mutation system
AS	: Drépanocytose hétérozygote
ATG	: Globuline antithymocyte
AVC	: accident vasculaire cérébral
β	: beta
$\beta+$	: Mutant à l'origine de faible synthèse du gène β
$\beta++$	: Mutant à l'origine de très faible synthèse du gène β
$\beta 0$	: Mutant à l'origine de l'absence du gène β
BCL11A	: B-cell lymphoma/leukemia 11A
β dom	: β -thalassémie dominante
carbHb	: carbaminohémoglobine
CCMH	: Concentration Corpusculaire Moyenne en
CFH	: concentration en fer hépatique
CGR	: Concentré de Globules Rouges
CIVD	: coagulation intravasculaire disséminée
CLHP	: chromatographie liquide à haute performance
CMV	: Cytomégalovirus
CP	: concentré de plaquettes
CPAD	: concentré de plaquettes d'aphérèse déleucocyté
CSA	: Cyclophosphamide
CSH	: cellules souches hématopoïétiques
CVO	: Crise vaso-occlusive
δ	: delta
Desoxy-HbS	: Hémoglobine S désoxygénée
Hémoglobine	
DFO	: déféroxamine
DFP	: déféripone
DFX	: déférasirox
DHOS	: Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins
ϵ	: Epsilon
ET1	: Endothéline-1
EVA	: échelle visuelle analogique

Fe²⁺	: fer ferreux
FES	: fraction d'éjection systolique
γ	: gamma
GCSF	: Granulocyte colony-stimulating factor
Glu	: acide glutamique
GR	: Globule rouge
GVH	: réaction greffon contre l'hôte
Hb	: hémoglobine
HBZ	: Hemoglobin Subunit Zêta
HBA	: Hemoglobin Subunit Alpha
HBB	: Hemoglobin Subunit Beta
HBD	: Hemoglobin Subunit Delta
HBE	: Hemoglobin Subunit Epsilon
HBG	: Hemoglobin Subunit Gamma
HbH	: Hémoglobinoïse H
Hb F	: hémoglobine fœtale
HLA	: human leukocyte antigen
HPA	: Human platelet antigen
HRM	: High Resolution Melt
HS 40	: Site Hypersensible à 40 Kilo bases en amont de ζ
HTAP	: hypertension artérielle pulmonaire
HTLV	: Human T-cell Leukemia Virus
HU	: hydroxyurée
ICT	: irradiation corporelle totale
ITCB	: incidents transfusionnels par contamination bactérienne
IV	: Intraveineuse
LCR	: Locus Control Region
LV	: vecteur lentiviral
MCP	: mélange de concentrés de plaquettes
MHNN	: Maladie Hémolytique du Nouveau-Né
MLPA	: multiplex ligation-dependent probe amplification
MTX	: Méthotrexate
NH₂	: radical amino
NMD	: non-sense mediated decay
NO	: monoxyde d'azote
OAP	: œdème aigu du poumon
QMPSF	: Quantitative multiplex PCR of short fluorescent
OMS	: Organisation Mondiale de Santé
ORF	: open Reading frame
oxyHb	: hémoglobine
PA	: pression artérielle

PBH	: ponction biopsie hépatique
pCO2	: pression partielle de gaz carbonique
PCR	: polymérase chain reaction
PFC	: Plasma Frais Congelé
pO2	: pression partielle d'oxygène
PSL	: produit sanguin labile
RAI	: recherche d'agglutinines irrégulières
RFLP	: polymorphisme de longueur d'éclat de restriction
Rh	: Rhésus
Sβ	: Thalasso-drépanocytose
SC	: Drépanocytose composite
SpO2	: Saturation pulsée de l'hémoglobine en oxygène
STA	: syndrome thoracique aigu
SS	: Drépanocytose homozygote
TI	: thalassémie Intermédiaire
TM	: thalassémie majeure
TNTD	: thalassémie non-transfusion dépendante
TRALI	: Transfusion related acute lung injury
TS	: Transfusion sanguine
UTR	: un-translated region
Val	: valine
VCAM 1	: vascular cell adhesion molecule 1
VG	: Ventricule gauche
VGM	: Volume globulaire moyen
ζ	: Zêta



Liste des illustrations



LISTE DES FIGURES

Figure 1: Structure quaternaire de l'hémoglobine A.....	6
Figure 2: représentation de l'effet de l'oxygénation et de la désoxygénation sur la structure quaternaire de l'Hb.....	8
Figure 3: Variation de la saturation en O ₂ en fonction de la pO ₂	9
Figure 4: Organisation des deux familles de gènes-globine.....	12
Figure 5: Expression des gènes globine au cours du développement ontogénique.....	14
Figure 6: Répartition géographique du trait drépanocytaire en Afrique	16
Figure 7: Schéma général de la physiopathologie de la drépanocytose	17
Figure 8: Comparaison entre l'HbA normale et l'HbS drépanocytaire.....	18
Figure 9: Schéma de l'adhérence des globules rouges à l'endothélium dans la drépanocytose.....	20
Figure 10: Electrophorese a pH acide (Paragon Beckman).....	41
Figure 11: répartition géographique des alpha-thalassémies.....	45
Figure 12: répartition géographique des beta-thalassémies.....	45
Figure 13: Classification des α -thalassémies.....	48
Figure 14: Les α -thalassémies délétionnelles	49
Figure 15: Quelques exemples de larges délétions du cluster β -globine.....	53
Figure 16: mort-né hydropique dû au syndrome de Hydrops Foetalis	58
Figure 17: Déformation squelettique faciale typique du β -thalassémie majeure	60
Figure 18: Tableau clinique typique de β -thalassémie majeure non transfusée	61
Figure 19: Masses paravertébrales d'érythropoïèse extramédullaire chez un patient β -thalassémique intermédiaire en train de devenir transfuso-dépendant	64
Figure 20: Electrophorèse de l'Hb en milieu alcalin au cours des syndromes thalassémiques.....	70
Figure 21: Schéma des règles de compatibilité ABO.....	79
Figure 22: Transfusion sanguine intra-utérine intravasculaire	118
Figure 23: Transfusion sanguine intra-utérine intrapéritonéale	119
Figure 24: L'antibioprophylaxie chez les patients splénectomisés	139

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Facteurs favorisant la survenue des CVO et Indications d'hospitalisation d'un patient atteint d'une CVO	23
Tableau II: Causes favorisant de priapisme et investigations à réaliser en cas de priapisme récidivant.....	28
Tableau III: Causes d'aggravation de l'anémie	32
Tableau IV: Complications osseuses et articulaires chez le drépanocytaire adulte	35
Tableau V: principales caractéristiques biologiques des syndromes drépanocytaires	40
Tableau VI: Quelques exemples des différents types de mutations β -thalassémiques	52
Tableau VII: Système ABO : phénotypes, génotypes et anticorps.....	77
Tableau VIII: Nomenclature des antigènes du système Rh.....	80
Tableau IX: Les concentrés de globules rouges.....	85
Tableau X: Les différents types des plasmas thérapeutiques	89
Tableau XI: Principales caractéristiques des plasmas thérapeutiques	89
Tableau XII: Symptomatologie des ITCB au cours ou dans les deux heures qui suivent la transfusion. D'après Blajchman	97
Tableau XIII: Modalités transfusionnelles pour les patients drépanocytaires selon la concentration initiale d'Hb.....	112
Tableau XIV: indications de transfusion de GR chez le patient drépanocytaire	113
Tableau XV: Indications des échanges transfusionnels	113
Tableau XVI: Principales caractéristiques des trois chélateurs de fer	131
Tableau XVII: Indications de la splénectomie dans la thalassémie majeure	139



Sommaire



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PARTIE 1 : HEMOGLOBINOPATHIES	4
I.GENERALITES SUR L'HEMOGLOBINE	5
A.Définition.....	5
B.Structure.....	5
C.Fonction	7
1. Transport d'O ₂	7
2. Transport de CO ₂	10
3.Transport du monoxyde d'azote (NO)	10
D.Gènes de globine	11
1.Les gènes du locus α	11
2Les gènes du locus β	11
3.Activation ontogénique des gènes de globine	13
II.DREPANOCYTOSE	15
A.Définition.....	15
B.Epidémiologie.....	15
C.Physiopathologie.....	17
D. Clinique	21
1.Complications aiguës	22
a)Crise douloureuse vaso-occlusive	22
b)Syndrome thoracique aigu	24
c)Accidents vasculaires cérébraux	26
d)Priapisme	27
e)Complications infectieuses	29
f)Aggravation de l'anémie et nécrose médullaire	31
g)Douleurs abdominales aiguës et lithiase biliaire.....	33
2.Complications chroniques	34
a)Atteinte ostéoarticulaire chronique.....	34
b)Atteinte rénale	35
c)Atteinte cardiaque	36
d)Atteinte pulmonaire	37

e)Atteinte oculaire	38
f)Ulcères cutanés.....	38
E.Diagnostic	39
1.Étude hématimétrique et phénotypique	39
2.Étude génotypique.....	42
III.THALASSEMIE	43
A.Définition.....	43
B.Epidémiologie.....	43
C.Physiopathologie.....	46
1. α -thalassémies	46
2. β -thalassémies	50
D.Clinique	54
1. α -thalassémies	54
a. α -thalassémie silencieuse (mutation d'un gène α)	54
b.Trait α -thalassémique (mutation de deux gènes α)	54
c.Hémoglobinoase H, ou syndrome thalassémique intermédiaire (mutation de trois gènes α)	54
d.Syndrome de Hydrops Foetalis à Hb Bart's (mutation des 4 gènes α)	57
2. β -thalassémies	59
a. β -thalassémie mineure (trait β -thalassémique)	59
b. β -thalassémie majeure (TM) (maladie de Cooley)	59
c. β -thalassémie intermédiaire (TI)	62
E.Diagnostic	67
1.NFS.....	67
2.Electrophorèse de l'hémoglobine	69
3.Biologie moléculaire	71
4.Diagnostic prénatal.....	71
PARTIE 2 : PARTICULARITES TRANSFUSIONNELLES LORS DES HEMOGLOBINOPATHIES.....	73
I.GENERALITES SUR LA TRANSFUSION SANGUINE(TS)	74
A.Définition de la TS	74
B.Bases immunologiques de la transfusion.....	75

1.Polymorphisme.....	75
2.Groupes sanguins[.....	75
<i>a.Système ABO</i>	76
<i>b.Système Rh</i>	79
<i>c.Système Kell</i>	81
<i>d.Système Duffy</i>	82
<i>e.Système Kidd</i>	82
<i>f.Système MNS</i>	83
C.Composants sanguins à usage thérapeutique	83
1.Les concentrés de globules rouges (CGR)	84
3.Les concentrés de plaquettes (CP).....	86
4.Les plasmas thérapeutiques	88
D.Effets secondaires de la transfusion.....	90
1.Risques infectieux	90
<i>a.Virus transmissibles par transfusion</i>	91
<i>b.Les incidents transfusionnels par contamination bactérienne (ITCB)</i>	96
<i>c.La Transmission des parasites</i>	98
2.Risques immunologiques	100
3.Forme latente : la transfusion inefficace	102
4.Forme bénigne : la réaction « frisson-hyperthermie »	103
5.Forme rare : le purpura thrombopénique aigu post-transfusionnel	103
6.Accidents de surcharge.....	106
II.PARTICULARITES TRANSFUSIONNELLES LORS DES HEMOGLOBINOPATHIES..	
Signet non défini.	
A.DREPANOCYTOSES	108
1.Les modalités de transfusion	109
<i>a.La transfusion sanguine simple</i>	109
<i>b.Échange transfusionnel (exsanguino-transfusion)</i>	110
2.Indications et contre-indications.....	112

B. THALASSEMIES	114
1. Maladie de Cooley (TM) [.....	114
2. Les β -thalassémiques homozygotes intermédiaires (TI)	116
3. Syndrome de Hydrops Fœtal à Hb Bart's.....	117
4. Maladie d'HbH.....	119
III. AUTRES THERAPEUTIQUES	121
A. DREPANOCYTOSES	121
1. Hydroxyurée (HU)	121
2. L'allogreffe médullaire.....	123
3. La thérapie génique	125
4. Anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la P-sélectine	126
5. Administration orale de glutamine	126
6. Voxelotor.....	127
7. Administration d'arginine	127
8. Traitements symptomatiques.....	128
a. antalgiques	128
b. L'antibiothérapie.....	129
c. L'étiléfrine	130
d. Chélateurs de fer	130
e. Mesures préventives	132
f. Prévention des infections	132
B. THALASSEMIES	134
1. Chélateurs de fer.....	134
2. Splénectomie	137
3. Inducteurs d'Hb F.....	140
a. La 5-azacytidine et la decitabine.....	140
b. L'hydroxyurée (HU)	140
c. Les acides gras à chaînes courtes	141
d. Agents stimulants de l'érythropoïèse.....	141

<i>e. Thalidomide</i>	142
<i>f. Sotatercept®</i>	142
4. Greffe des cellules souches hématopoïétiques	143
5. Thérapie génique	144
6. Acide folique	145
CONCLUSION	146
RESUMES	148
BIBLIOGRAPHIE	152



Le sang est une composante biologique importante qui représente un volume total d'environ cinq litres chez un être humain adulte. Il est constitué de plasma à 55% et de cellules à 45% principalement représentées par les globules rouges dont la fonction principale est de transporter l'oxygène à travers l'hémoglobine.

Toutes les anomalies affectant les érythrocytes peuvent entraîner des conséquences pathologiques graves, conduisant à une hypoxie tissulaire, qui peut engendrer le pronostic vital.

Ces anomalies peuvent être brutales lors d'une hémorragie ou subaiguës en raison de défauts de production secondaires au traitement ou de pathologies sanguines spécifiques.

Les hémoglobinopathies regroupent les maladies génétiques avec anomalie héréditaire de l'hémoglobine. Ce sont des affections génétiques à transmission autosomique récessive. 7% de la population mondiale est estimée porteur de la pathologie. Elles contiennent deux groupes :

- les hémoglobinoses, caractérisés par des anomalies structurales de la chaîne globine, contenant la drépanocytose (sickle cells), les hémoglobinoses C, E, D (Punjab) et O Arab
- les thalassémies, présentant un déficit d'une ou de plusieurs chaînes de l'hémoglobine, contenant principalement les α thalassémies, les β thalassémies ou les deux

D'autres pathologies sont composites et sont contenues aux deux groupes simultanément

L'anémie hémolytique est une manifestation fréquente chez les patients atteints de ces pathologies, d'où la nécessité de la transfusion sanguine à plusieurs reprises

La transfusion sanguine est fréquemment un apport de composés sanguins déficitaires ou vecteurs de produits déficitaires, d'un sujet « donneur » vers un patient « receveur », permettant au patient de surmonter une période à risque hémorragique ou d'hypo-oxygénation[1]. Elle a comme but de restaurer la masse globulaire nécessaire au transport optimal de l'oxygène. Ce qui permet de sauver des patients et d'améliorer leur qualité de vie.

C'est un acte réglementé par les programmes nationaux de transfusion sanguine qui veillent sur l'optimisation de la quantité et la qualité du sang et de ses composants cellulaires ou plasmatiques, et sur la prévention des risques notables (cardiaques, infectieux et immunologiques)



Partie 1 : Hémoglobinopathies

I. GENERALITES SUR L'HEMOGLOBINE[2], [3]

A. Définition

L'hémoglobine (Hb) est la principale protéine des globules rouges assurant le transport de l'oxygène (O₂) du poumon vers les tissus et le retour du gaz carbonique (CO₂) des tissus vers le poumon.

Le fer ferreux (Fe²⁺) de la molécule d'hème portée par les chaînes de globine constitutives de l'hémoglobine assure la liaison de l'O₂.

C'est le physiologiste allemand Hoppe-Seyler qui a proposé le mot « hémoglobine », En 1862, pour définir le pigment respiratoire, transportant l'oxygène, contenu dans les globules rouges.

L'Hb constitue 33% du poids d'un globule rouge. Il est caractérisé par une concentration moyenne de 14 à 16 g/dl et d'un poids moléculaire de 64500 daltons. Sa vie moyenne est de 120 jours

B. Structure

L'hémoglobine est formée de quatre chaînes polypeptidiques, les chaînes de globine, deux polypeptides alpha, qui comporte 141 résidus d'acides aminés, et deux globines non-alpha (beta, delta ou gamma) formée de 146 résidus d'acides aminés.

Chaque hémoglobine contient de l'hème, un groupe prosthétique formé par la protoporphyrine et par un atome de fer divalent qui se lie à l'oxygène. (FIGURE 1)

Selon ces chaînes, on peut distinguer plusieurs types d'Hb :

- Hb A qui représente la majorité de l'hémoglobine adulte (95,5% - 97%), formé de 2 chaînes alpha et de 2 chaînes bêta ($\alpha_2\beta_2$)
- Hb A2 constitue 2 à 3,5% de l'hémoglobine adulte, formé de 2 chaînes alpha et de 2 chaînes delta ($\alpha_2\delta_2$)
- Hb F forme 1% de l'hémoglobine adulte, constitué de 2 chaînes alpha et 2 chaînes gamma ($\alpha_2\gamma_2$)

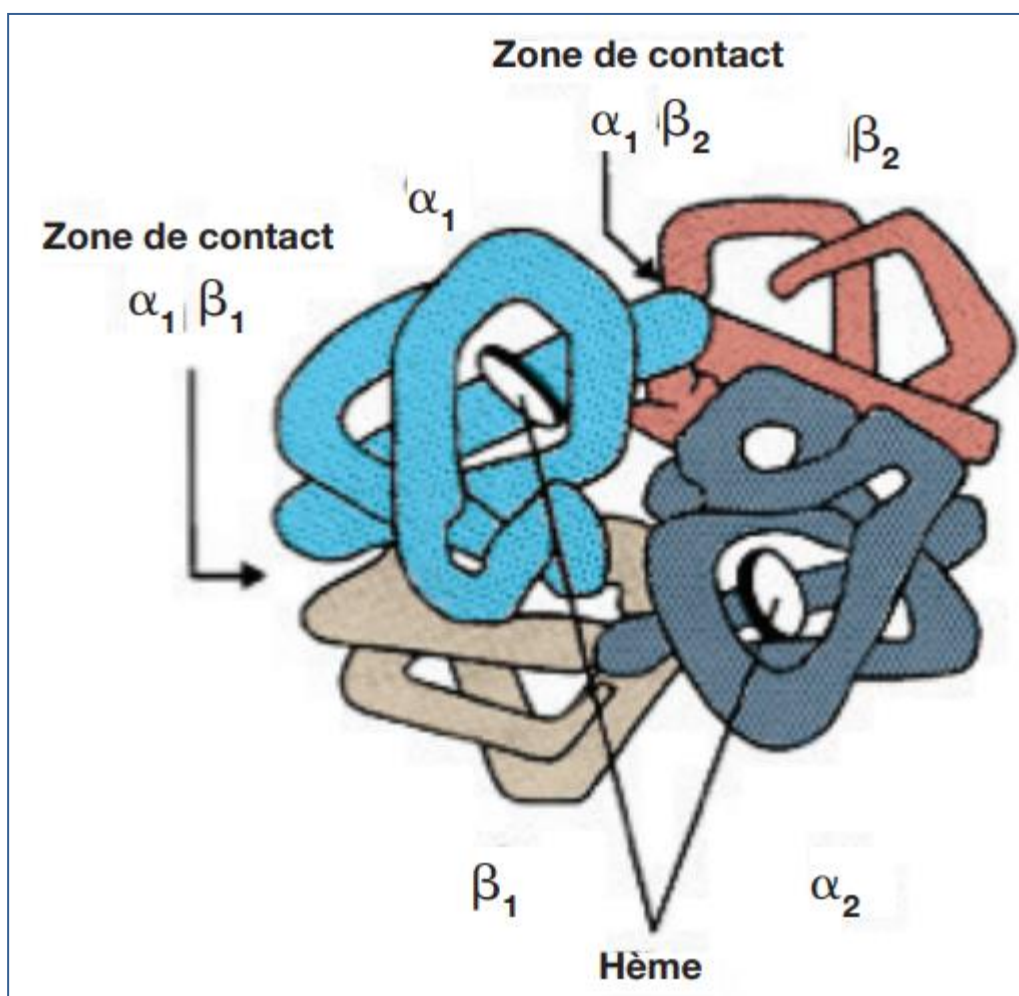


Figure 1: Structure quaternaire de l'hémoglobine A[3]

C. Fonction

Les globules rouges ont un rôle essentiel dans le transport d' O₂ vers les tissus, mais aussi dans l'élimination du CO₂ par les poumons et le maintien du pH intra-érythrocytaire. Un dl de sang a le pouvoir de transporter 20 ml d'oxygène environ.

1. Transport d'O₂

Chaque chaîne de l'hémoglobine fixe une molécule d'O₂ pour donner l'oxyhémoglobine (oxyHb)

Selon le modèle allostérique de Monod, Wyman et Changeux, il y a deux formes de l'hémoglobine en équilibre : la forme relâchée R en grande affinité pour l'O₂ et une forme T contrainte à faible affinité. Ces 2 formes se trouvent en permanence et en équilibre. Le passage de la forme T à la forme R se fait par la fixation d'O₂ sur une des chaînes de l'Hb

Le 2,3 diphosphoglycérate (2,3 DPG), un phosphate inorganique qui, selon Chanutin et Curnish d'une part et Benesch et Benesch d'autre part en 1967, joue un rôle important dans la régulation de l'affinité de l'Hb. Il se fixe dans la poche centrale qui se trouve entre les quatre chaînes de la forme T de l'Hb, elle se relâche lors de passage à la forme R lors de son oxygénation (FIGURE 2)

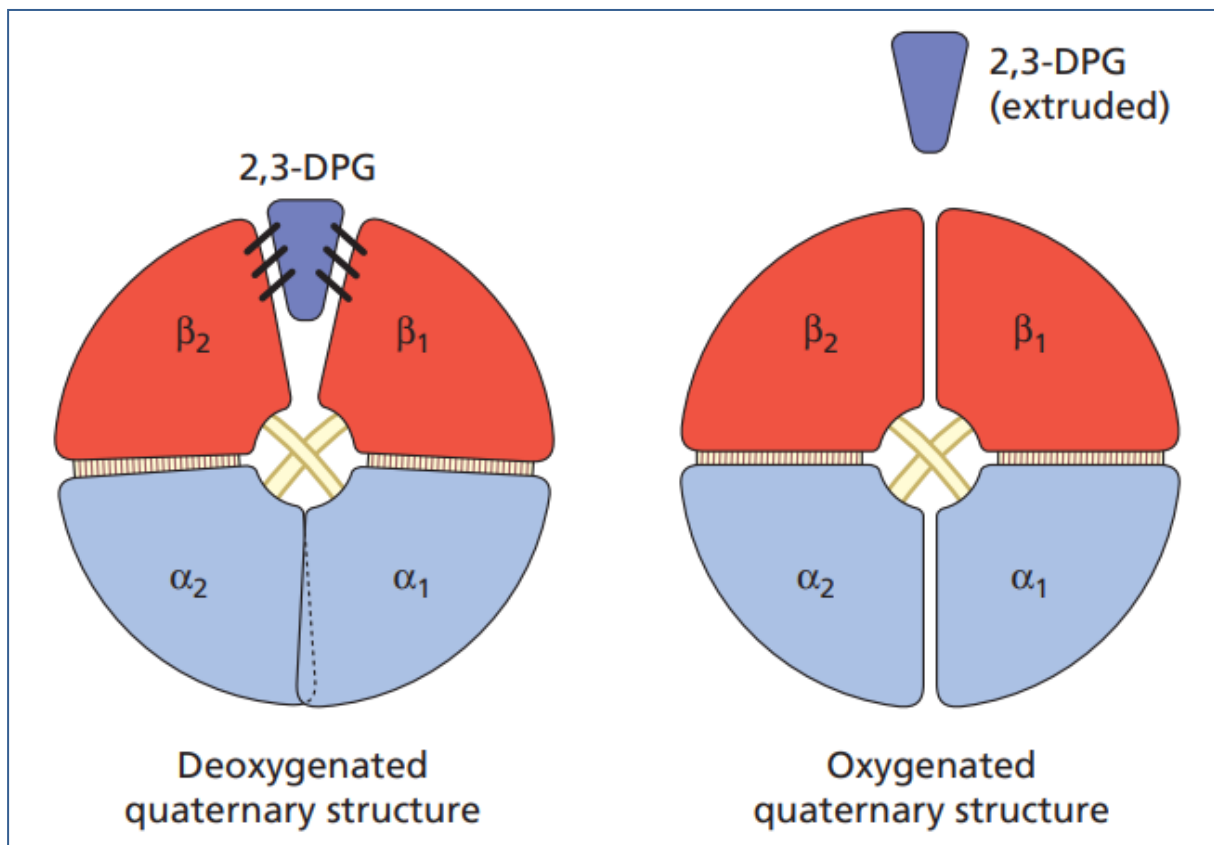


Figure 2: représentation de l'effet de l'oxygénation et de la désoxygénation sur la structure quaternaire de l'Hb[4]

Un des paramètres essentiels à la description de la fonction oxyphorique est la P50. C'est la pression partielle en O₂ d'un mélange contenant 50 % de formes T de l'Hb (oxygéné) et 50 % de formes R (désoxygéné). Cette pression nous permet de mesurer l'affinité de l'O₂ par une courbe sigmoïde (FIGURE 3)

Plusieurs facteurs influencent l'affinité de l'Hb à l'O₂. Cela se traduit par un écartement de la courbe vers la droite. Ces facteurs majeurs sont l'élévation de la pCO₂, la diminution du pH et l'augmentation de la température. Donc l'augmentation de la P50 et ensuite l'augmentation de la délivrance tissulaire en O₂

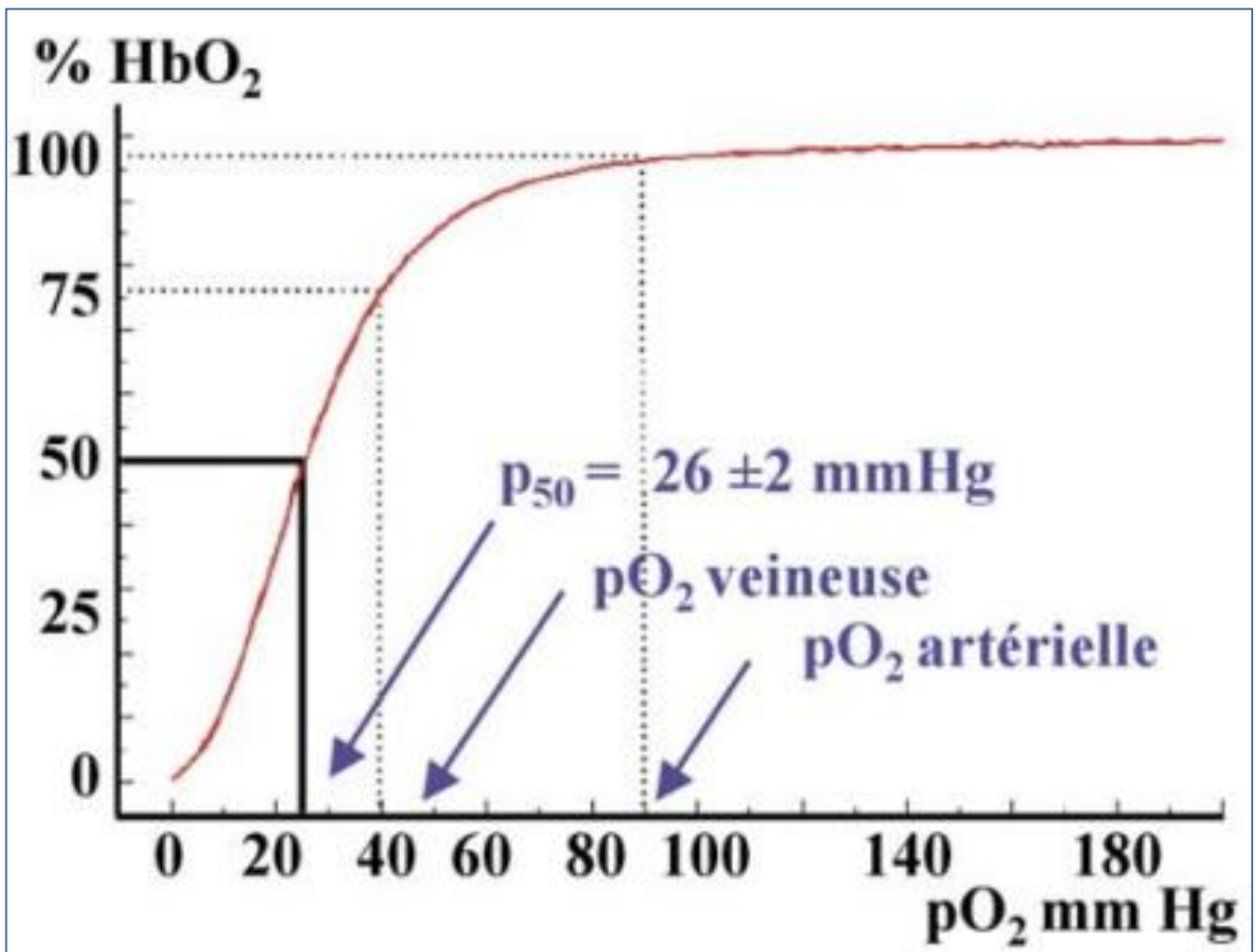
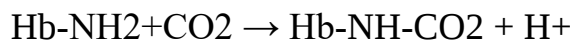


Figure 3: Variation de la saturation en O₂ en fonction de la pO_2 [2]

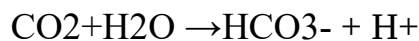
2. Transport de CO₂

Le dioxyde de carbone (CO₂) se transporte en se liant aux groupes aminés latéraux de la globine et forme la carbaminohémoglobine (carbHb)

40% du CO₂ est transporté par cette méthode. Alors que 10% du CO₂ se transporte en se fixant sur les groupements NH₂ terminaux des chaînes de l'Hb désoxygéné. Ce transport est assuré par la carbamylation :



Au sein des tissus, le CO₂ dégagé se propage dans le plasma puis dans les GR. L'acide carbonique est formé en se combinant à l'eau selon la réaction :



Cet acide diminue l'affinité de l'Hb pour l'oxygène en baissant le pH intra-érythrocytaire selon Bohr, Hasselbalch et Krogh. Le retour de ces bicarbonates formés à de grandes quantités vers le plasma est grâce à l'action de l'échangeur d'anion érythrocytaire, une protéine de la membrane érythrocytaire.

3. Transport du monoxyde d'azote (NO)

Récemment, Il a été prouvé que l'Hb peut être responsable du stockage et du transport de NO. Ce dernier se dissocie pendant la désoxygénation, ce qui permet, grâce à son effet vasodilatateur, une meilleure oxygénation des tissus périphériques

D. Gènes de globine[5]–[7]

1. Les gènes du locus α

Le cluster de la chaîne alpha se trouve dans le chromosome 16 (en 16p13.3). Il contient, de 5' à 3', trois gènes fonctionnels : un gène embryonnaire ζ (HBZ) dont en amont se trouve le HS 40 (Site Hypersensible à 40 Kilo bases en amont de ζ), nécessaire à l'expression des gènes α , et les 2 gènes, $\alpha 2$ (HBA2) et $\alpha 1$ (HBA1), qui apparaissent dans la vie fœtale et dont les produits d'expression protéique sont identiques. (FIGURE 4)

Ces deux derniers gènes codent tous les deux pour la même chaîne de globine α . Mais il a été démontré que les gènes $\alpha 2$ sont plus exprimés que les gènes $\alpha 1$ dans un rapport $\alpha 2/\alpha 1$ d'environ 1,2

2. Les gènes du locus β

Le cluster bêta, situé sur le bras court du chromosome 11 (11p15.5), contient, de 5' à 3', 5 gènes fonctionnels : un gène embryonnaire ϵ (HBE1) dont en amont se trouve le β LCR (Locus Control Region) qui joue un rôle très important dans la régulation de l'expression des gènes β , deux gènes fœtaux $G\gamma$ et $A\gamma$ (HBG2 et HBG1), exprimés selon un rapport $G\gamma/ A\gamma$ à environ 3/1, et deux gènes δ (HBD) et β (HBB) adultes. (FIGURE 4)

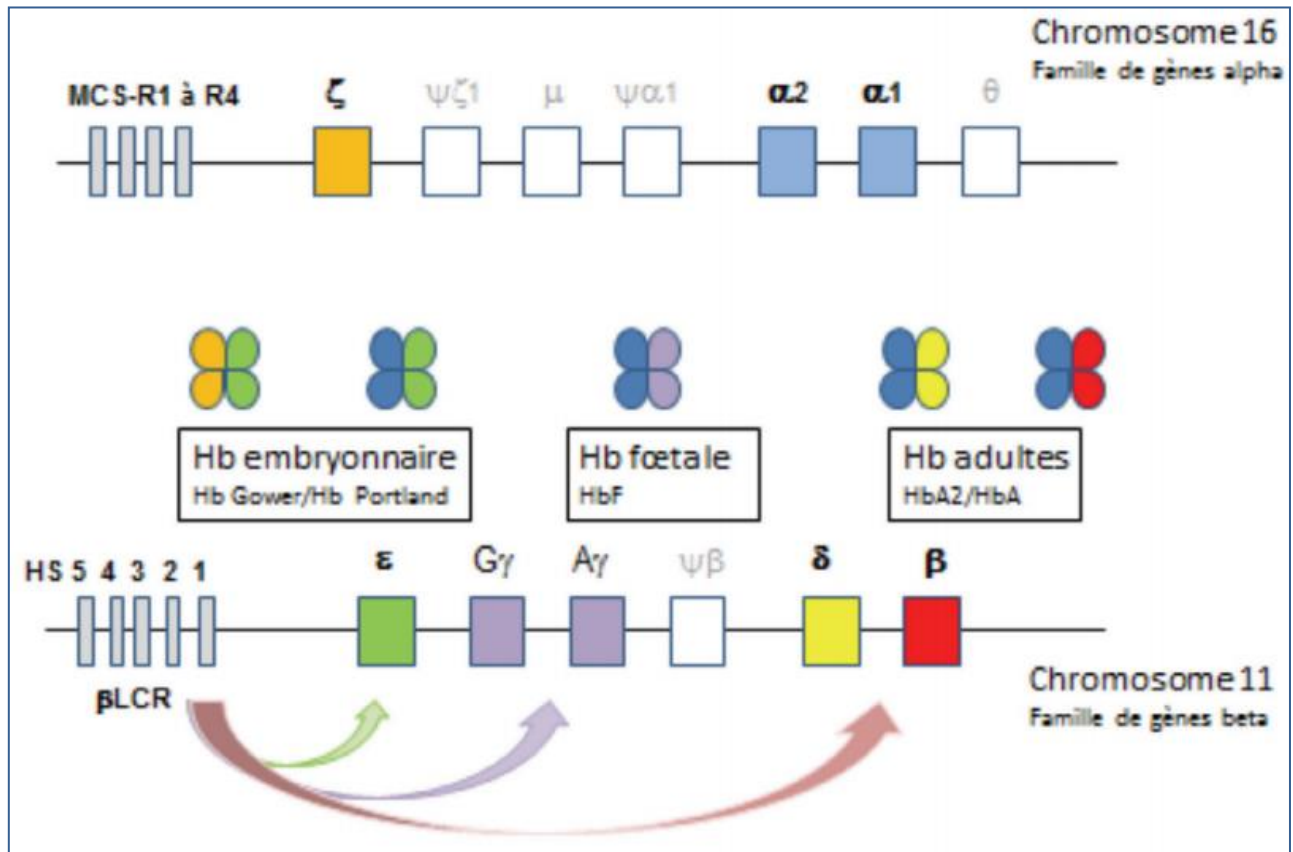


Figure 4: Organisation des deux familles de gènes-globine[5]

3. Activation ontogénique des gènes de globine

Pendant la vie de l'être humain, plusieurs types de Hb se succèdent dû à la variation des sous unités qui les constituent. Cela permet de distinguer 3 périodes : Embryonnaire, fœtale et adulte (FIGURE 5)

- Période embryonnaire :

Dans cette période, l'érythropoïèse se fait dans le sac vitellin. Elle se caractérise par la présence de 2 chaînes de type α : la chaîne ζ suivie de la chaîne α . Et 2 chaînes de type non α : la chaîne ε et la chaîne Υ

Selon ces chaînes, On aura 3 types d'Hb embryonnaire :

- Hb Gower 1 ($\zeta_2 \varepsilon_2$)
- Hb Gower 2 ($\alpha_2 \varepsilon_2$)
- Hb Portland ($\zeta_2 \gamma_2$)

- Période fœtale :

Vers la 6^e à la 8^e semaine, on témoigne deux commutations (ou switch) : $\zeta \rightarrow \alpha$ pour le cluster α et $\varepsilon \rightarrow \Upsilon$ pour le cluster β . Entre la 28^e et la 32^e semaine la commutation $\Upsilon \rightarrow \beta$ débute. La synthèse de la chaîne Υ commence à diminuer alors que celle du β augmente. Cela explique la présence de 2 types d'Hb :

- Hb F ($\alpha_2 \Upsilon_2$) de 80 à 95%
- Hb A ($\alpha_2 \beta_2$) de 5 à 20%

En cette période, l'érythropoïèse se déroule dans la rate et le foie

- Naissance et période adulte :

L'érythropoïèse se poursuit au niveau de la moelle osseuse. La synthèse de l'Hb F étant maximale à cette période, commence à régresser. Cette régression s'explique par la commutation $\gamma \rightarrow \delta$. L'expression du chaîne γ diminue jusqu'à ce qu'elle devienne minimale entre 6 mois et 1 an. C'est à cette période que le profil adulte est atteint. Les Hb présents sont :

- Hb A ($\alpha_2\beta_2$) à 97%
- Hb A2 ($\alpha_2\delta_2$) de 2,2 à 3,2%
- Hb F ($\alpha_2\gamma_2$) de 0,5 à 1%

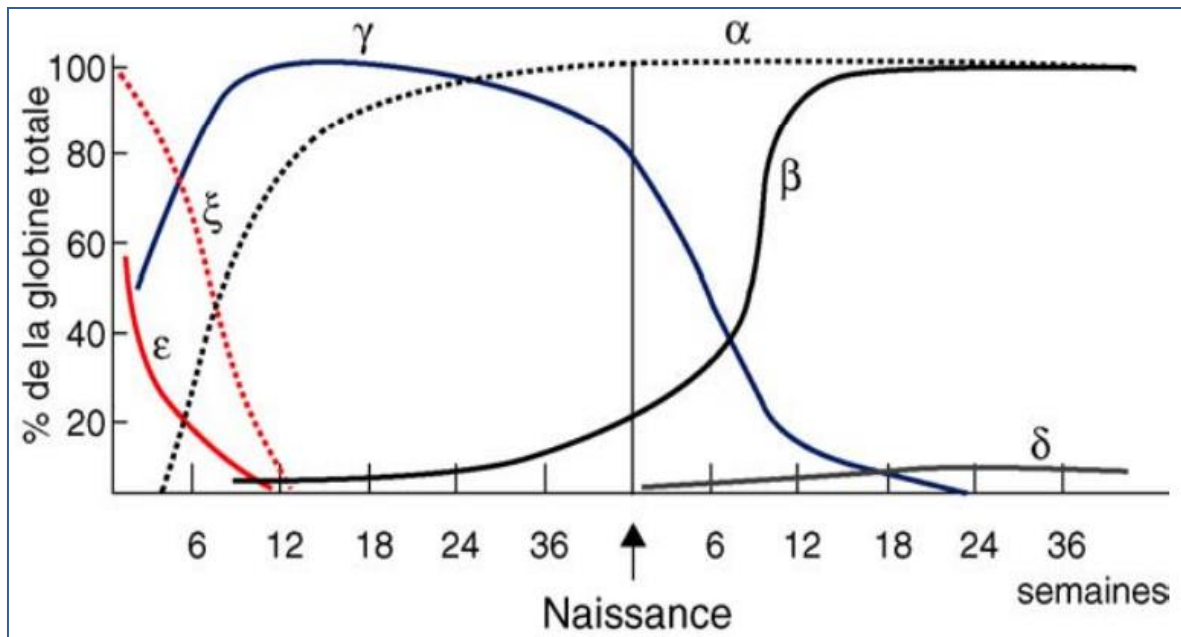


Figure 5: Expression des gènes globine au cours du développement ontogénique[7]

II. DREPANOCYTOSE

A. Définition

La drépanocytose, Sick cell disease ou l'anémie falciforme est une hémoglobinopathie génétique à transmission autosomique récessif. C'est la pathologie la plus fréquente de l'Hb. Elle cause une mutation ponctuelle du gène β , exactement du 6e codon, ce qui provoque la synthèse de l'Hb S. Ce dernier lorsqu'il polymérise, à l'état désoxygéné, les GR. Ils perdent leur élasticité, deviennent fragile et longiligne, résultant en une hémolyse et à des phénomènes vaso-occlusifs

La forme homozygote SS est la forme sévère de la maladie. Elle est causé par la transmission de chacun des parents d'un allèle muté β S, responsable d'un phénotype HbS/HbS

B. Epidémiologie[8]–[11]

La drépanocytose est une maladie de la race noire. en 2010, le nombre de naissance des individus SS a été estimé à 312 000. 75% de ces derniers sont situés en Afrique et dont la moitié meurent avant l'âge de 5 ans. Elle est surtout répandue en Afrique subsaharienne, mais aussi dans le pourtour méditerranéen, au Moyen Orient et en Inde. (FIGURE 6)

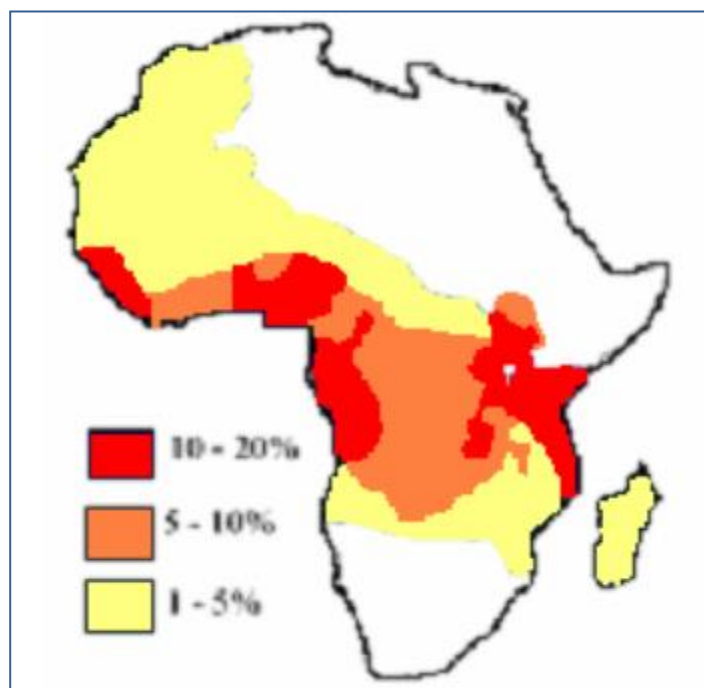


Figure 6: Répartition géographique du trait drépanocytaire en Afrique[12]

En France, entre 6 000 et 7000 est le nombre estimé des sujets atteints de syndrome drépanocytaire majeur. Chaque année, plus de 250 cas de ces syndromes sont dépistés

Au Maroc, l'épidémiologie la drépanocytose est encore inconnue. L'OMS estime la présence de 30.000 cas de drépanocytose et de thalassémie majeures. Les études faites par l'hôpital d'enfant du centre hospitalier universitaire Ibn Sina ont trouvé que Kenitra semble un foyer plein d'hémoglobinopathies.

C. Physiopathologie[10], [13]–[16]

La substitution de l'acide glutamique (Glu) hydrophile par une valine (Val) hydrophobe en position 6 de la chaîne β de la globine est responsable de la formation de l'HbS. Cette dernière lors de sa désoxygénation (Desoxy-HbS) se polymérise et forme des fibres en forme d'aiguille longue de 1 à 15 microns, causant la fragilité, la rigidité et la forme caractéristique en faucille du GR. (FIGURE 7,8)

La polymérisation de l'HbS relève de l'importance du pH du GR, de la température, de la concentration en 2-3 DPG, de la désoxygénation, de l'équilibre ionique, et de l'existence de l'HbF et d'une α -thalassémie.

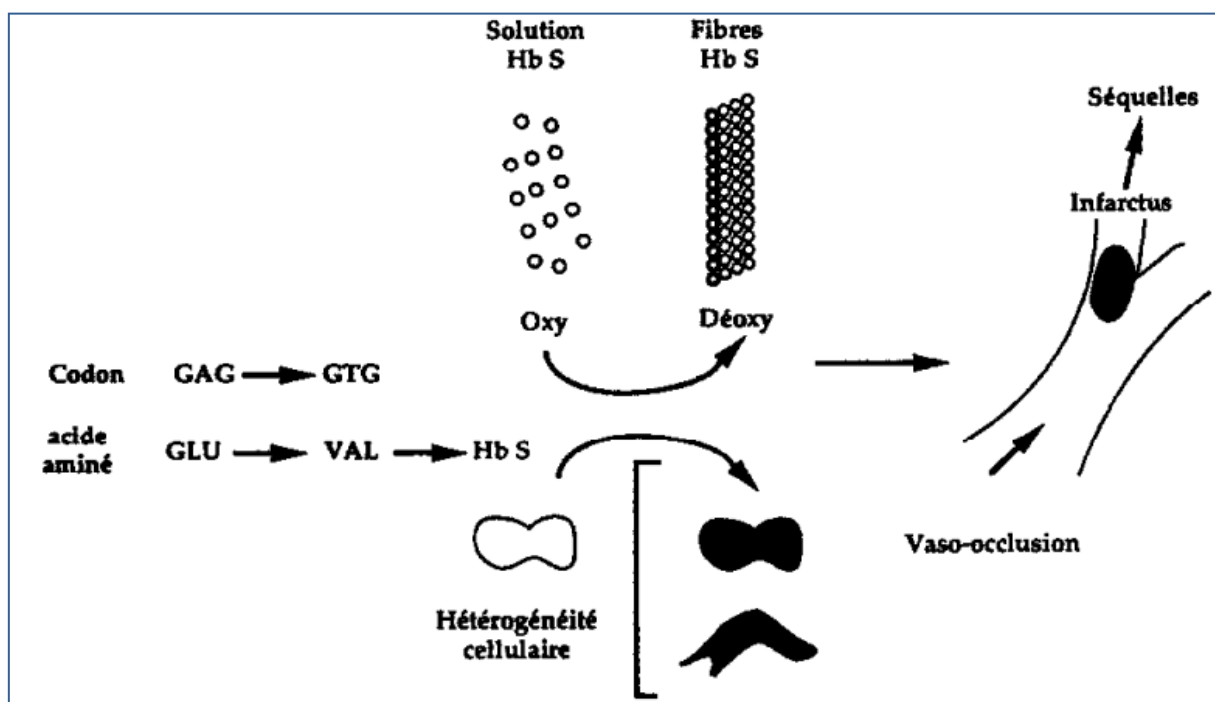


Figure 7: Schéma général de la physiopathologie de la drépanocytose[16]

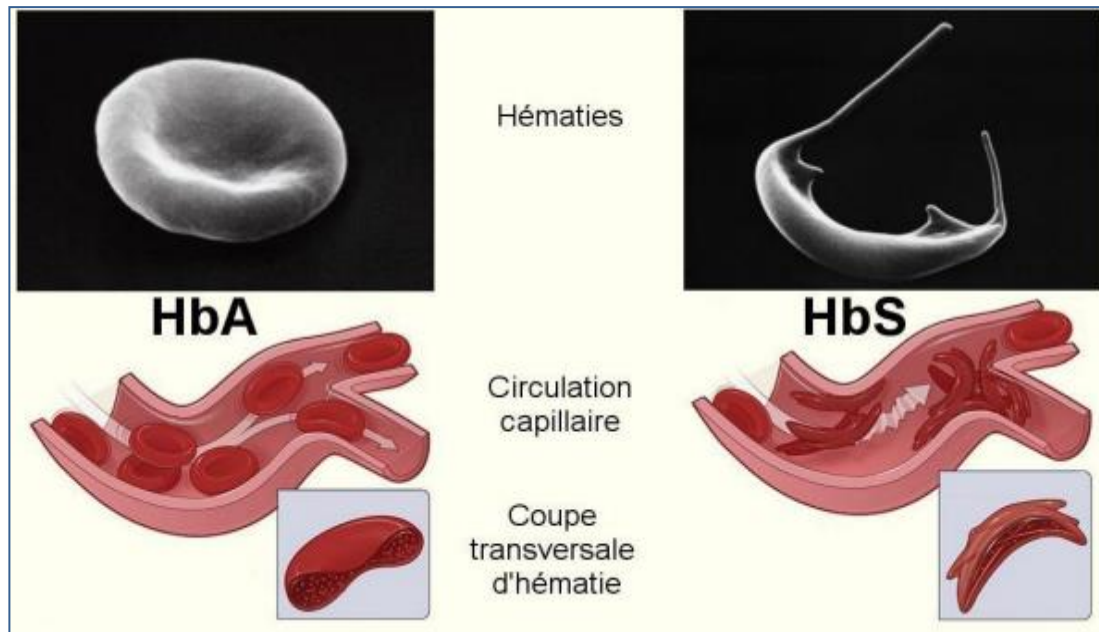


Figure 8: Comparaison entre l'HbA normale et l'HbS drépanocytaire

L'alternance de cycles désoxygénation / polymérisation partielle et reoxygénation / dépolymérisation provoque la formation des « cellules denses », un contingent d'hématies caractérisés par une perte d'eau et d'ions, responsable d'une CCMH très augmentée (jusqu'à 45 %), et une atteinte permanente du cytosquelette membranaire aboutissant à l'apparition de drépanocytes irréversibles. Le pourcentage des cellules denses constitue un paramètre de mesure de la sévérité hématologique et des effets thérapeutiques.

La déshydratation survient au stade de réticulocyte et aussi au stade plus mature. Elle est importante pour l'apparition de l'anémie et pour la baisse de la demi-vie érythrocytaire. Elle se fait au niveau de la circulation où la plupart des réticulocytes surviennent avec une grande taille et une densité basse.

Ce phénomène est régulé par trois voies :

- Co-transport K^+/Cl^- qui génère une perte nette de K^+ , de Cl^- et d'eau ; l'activité de ce système est environ 10 fois plus élevée dans les drépanocytes que dans les globules rouges normaux, surtout dans les réticulocytes et les érythrocytes jeunes ;
- Canal K^+ , Ca^{2+} dépendant (canal Gardos). Le Ca provient des drépanocytes désoxygénés à perméabilité augmentée suite à la polymérisation
- Pompe Na^+/K^+

La polymérisation est un phénomène qui n'est pas instantané. Il fait suite à une période de latence (delay time) variant d'une milliseconde à quelques minutes et qui dépasse la durée de passage du GR dans la microcirculation. Donc elle n'explique pas le déclenchement de la crise vaso-occlusive (CVO)

Plusieurs phénomènes peuvent provoquer les CVO via une retardation du flux circulatoire :

- adhésion des GR SS à l'endothélium, surtout les réticulocytes de stress ou GR jeunes provenant prématurément de la moelle osseuse. Multiples molécules d'adhésion ont été identifiées, les unes sur les hématies et les leucocytes (intégrine $\alpha_4 \beta_1$), les autres sur l'endothélium et le sous-endothélium (VCAM 1, récepteur CD36, glycolipides sulfates), responsables de l'adhésion. (FIGURE 9)
- action des leucocytes et plaquettes activées dans la retardation du flux sanguin,
- élévation du tonus vasculaire causant une retardation du flux sanguin lié à une baisse du NO, puissant vasodilatateur, dû à sa capture par

l'Hb libérée par l'hémolyse, et à une augmentation de l'endothéline-1 (ET1) à propriété vasoconstrictrice. Le manque de NO est également coupable d'activer des plaquettes et aggrave le dysfonctionnement endothélial.

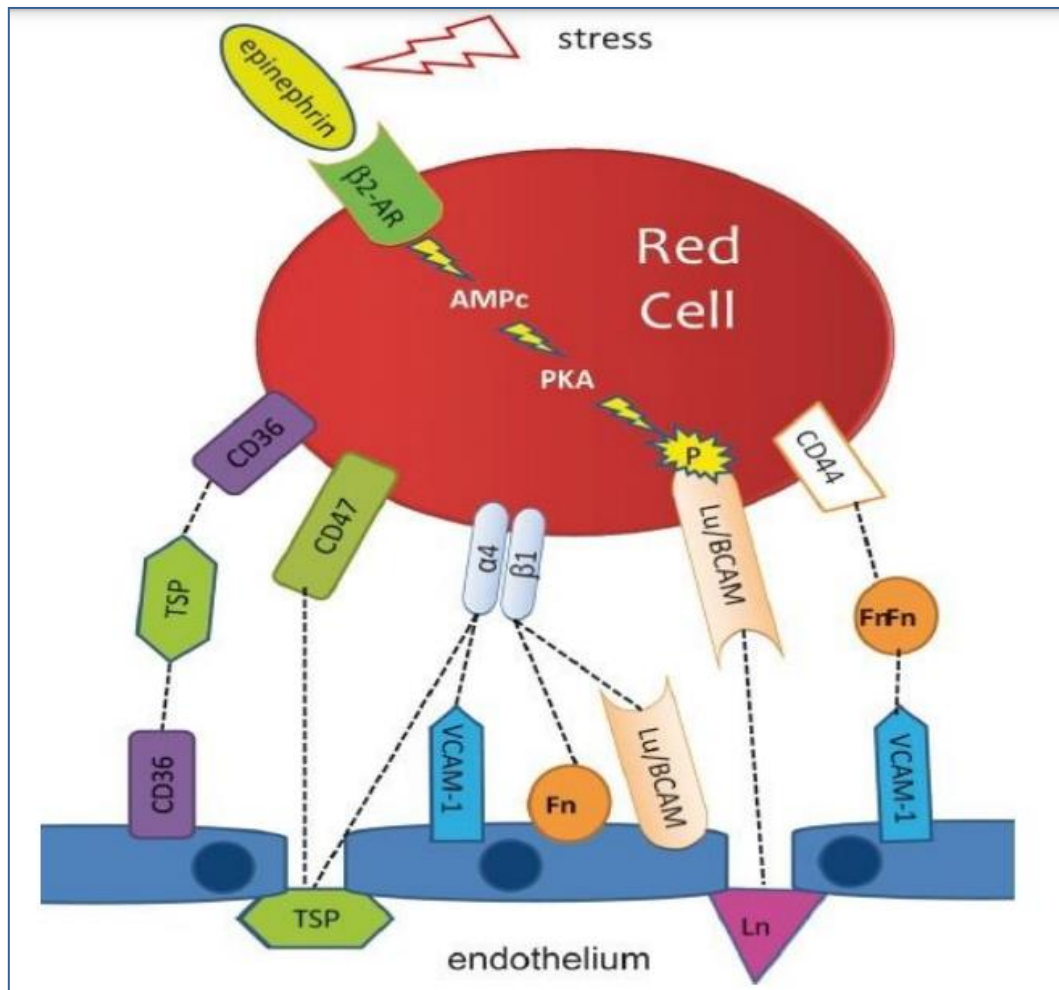


Figure 9: Schéma de l'adhérence des globules rouges à l'endothélium dans la drépanocytose[17]

D. Clinique[10], [13], [15], [18], [19]

Les syndromes drépanocytaires appartiennent à la famille des anémies hémolytiques chroniques qui exposent les patients à des complications communes à ce genre de maladie : épisodes d'anémie aigue, troubles nutritionnels secondaires, hypersplénisme aigu et chronique, complications lithiasiques des voies biliaires, troubles du métabolisme de fer, effets secondaires des transfusions

Ils se manifestent selon 3 modes principaux : aigue, chronique et séquellaires. L'état optimal inter critique des patients servant de référence individuelle, est défini comme état de base. L'histoire naturelle met en évidence plusieurs faits importants :

- La survenue d'une complication d'extrême urgence dès l'âge de 3 mois pouvant entraîner des décès de façon quasi subite, pour lesquelles le dépistage néonatal exerce un effet préventif majeur
- Une modification en fréquence et en nature des manifestations pathologiques, au cours de la vie de ces patients
- De profondes disparités de sévérité même chez des patients que rien ne veut différencier au plan génétique

La drépanocytose homozygote (SS) est la plus répandue des syndromes drépanocytaires majeurs.

Les thalasso-drépanocytaires S β ont globalement la même présentation biologique et clinique que les homozygotes

Les patients porteurs du trait drépanocytaire (hétérozygotes AS, porteurs sains AS) ne nécessitent pas de suivi médical mais doivent bénéficier d'un conseil génétique. Cependant, des complications rares peuvent être associées au trait drépanocytaire, tel que les infarctus spléniques et les épisodes d'hématurie par nécrose papillaire.

1. Complications aiguës

a) Crise douloureuse vaso-occlusive

La crise douloureuse vaso-occlusive (CVO) est la complication la plus fréquente chez le patient drépanocytaire. Elle est caractérisée par l'apparition plus ou moins brutale de douleurs provoquées par des phénomènes d'occlusion micro-vasculaire survenant le plus souvent dans les os. La principale caractéristique de la douleur est son intensité, qui est souvent extrêmement forte. Elle peut intéresser les os longs, le bassin, le rachis, le sternum, les côtes..., et généralement plusieurs territoires sont atteints simultanément. La douleur est migratrice. La fréquence des CVO est instable et dépend des malades. Une étude américaine a trouvé que la fréquence d'apparition des douleurs est très élevée entre 19 et 39 ans et que la mortalité est maximale chez les patients ayant des douleurs fréquentes. La durée de la CVO est généralement comprise entre 2 et 7 jours. Un facteur favorisant est parfois trouvé (TABLEAU 1), mais le plus souvent, la CVO survient sans raison apparente.

Facteurs favorisant la survenue des CVO	Indications à hospitaliser un patient présentant une CVO
• Déshydratation	• Tout signe fonctionnel pulmonaire, a fortiori tout signe de gravité respiratoire
• Variations de la météo : vent, sécheresse, froid, canicule	• Tout signe neurologique ou toute altération de la conscience
• Effort intense ou prolongé	• Fièvre élevée > 39 °C
• Stress physique ou psychologique	• Signes d'anémie aiguë
• Infection	• Signes de défaillance hémodynamique
• Consommation d'alcool	• Défaillance viscérale connue (insuffisance rénale, HTAP, etc.)
• Période des règles	• Grossesse
• Désaturation nocturne, apnées du sommeil	• Non réussite des antalgiques du palier II à dose optimale
	• Tout signe inattendu dans une CVO simple
	• Malade seul ou non surveillé
	• Hydratation correcte impossible (vomissements, etc.)

Tableau I: Facteurs favorisant la survenue des CVO et Indications d'hospitalisation d'un patient atteint d'une CVO[15]

Des signes inflammatoires locaux peuvent exister, en particulier en cas d'infarctus sous-périosté. Des signes généraux d'accompagnement sont présents dans environ la moitié des cas, en particulier la fièvre. Il est rare que la fièvre constatée dans une CVO simple dépasse 38,5 °C. Il faut toujours envisager l'hypothèse d'une infection associée, surtout si la température excède cette valeur. La localisation extra-osseuse de la CVO est rare et doit toujours faire chercher une autre origine aux douleurs (en particulier en cas de douleurs abdominales). Le retentissement psychosocial des douleurs est important, il est souvent sous-estimé. La vie scolaire et professionnelle est chaotique quand les CVO sont fréquentes. Dépression, apathie, culpabilité, agressivité surviennent surtout si la douleur ne semble pas suffisamment prise en compte par les soignants. Cependant, la survenue de comportements toxicomaniaques chez ces patients souvent traités par morphine est très rare. La CVO n'induit pas de modification biologique spécifique, qui permettrait de différencier l'état de crise d'une infection. On peut observer durant les crises une accentuation de l'hémolyse : augmentation des LDH, perte de 1 ou 2 g/dl d'hémoglobine. L'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles peut dépasser 15 000/mm³, même en l'absence de toute infection associée.

b) Syndrome thoracique aigu

Le syndrome thoracique aigu (STA) chez l'adulte est la deuxième complication aiguë en fréquence après la CVO, mais la première cause de mortalité. Il est défini par l'association d'un infiltrat radiologique avec un ou plusieurs signes respiratoires : fièvre, toux, douleur thoracique, dyspnée, expectoration d'un crachat de couleur jaune d'or (peu fréquente, mais pathognomonique), râles crépitants ou un souffle tubaire. Cliniquement parlant, tout signe respiratoire est un STA jusqu'à preuve du contraire.

La physiopathologie du STA est complexe et incomplètement comprise, avec l'intrication de plusieurs mécanismes : embolies graisseuses à partir de foyers de nécrose médullaire, hypoventilation alvéolaire, vaso-occlusion (entraînant des occlusions de la microcirculation, et non des vaisseaux de gros calibre comme dans la maladie thromboembolique), et infection (pneumocoque, Chlamydia, mycoplasme, virus respiratoire syncytial, parvovirus B19). Les spécificités de la circulation pulmonaire favorisent la falciformation : flux lent, pressions basses, sang désoxygéné.

Les facteurs favorisant l'installation d'un STA sont surtout ceux qui concourent à l'hypoventilation alvéolaire : la douleur thoracique, l'utilisation excessive de morphiniques, la grossesse et les suites de chirurgie abdominale. Tout processus infectieux, une atteinte cardiopulmonaire associée ou la prise de corticoïdes peuvent également être en cause. Dans la moitié des cas, le STA survient au cours d'une hospitalisation motivée initialement pour une autre raison.

L'aggravation d'un STA peut être rapide et sévère avec mise en jeu du pronostic vital. L'appréciation de la gravité est essentiellement clinique. L'accentuation de la polypnée avec difficulté à la parole, des signes d'épuisement, des sueurs, des troubles de conscience sont des signes de gravité. Une atteinte bilatérale, une hypoxémie inférieure à 60 mmHg, une acidose sont des signes péjoratifs. La rapidité d'installation des symptômes, d'apparition de signes de gravité est un élément de jugement important. La répétition des STA paraît favoriser l'installation d'une obstruction bronchique chronique.

c) Accidents vasculaires cérébraux

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont l'une des complications les plus graves de la drépanocytose par le risque de décès ou de lourdes séquelles psychomotrices qu'ils entraînent. C'est une complication pédiatrique puisque le pic de fréquence est entre 1 et 9 ans. 11% des patients SS et S/β0 thalassémiques font un AVC avant l'âge de 20 ans, mais une étude américaine a montré qu'il existe également une recrudescence de l'incidence des AVC après l'âge de 30 ans, majoritairement chez les patients homozygotes. Les AVC sont de type ischémique dans la majorité des cas, surtout chez les enfants, les accidents hémorragiques survenant préférentiellement chez les adultes. Le risque de récurrence après un premier AVC est élevé, estimé à 67 %, survenant dans les 2-3 ans après le premier épisode. Hémiplégie, monoplégie, amaurose soudaines ou progressives sont les manifestations les plus fréquentes.

La physiopathologie des AVC ischémiques résulte de phénomènes occlusifs, d'embolies crurales et d'embolies graisseuses. L'occlusion est la conséquence de différents phénomènes :

- Atteinte vasculaire pariétale avec prolifération des fibroblastes dans l'intima et des cellules musculaires lisses, et lésions de la limitante élastique interne ;
- Turbulences et augmentation du débit sanguin ;
- Adhérence anormale des hématies falciformées à l'endothélium, entraînant des phénomènes inflammatoires locaux ;
- Consommation de facteurs vasodilatateurs par les produits de l'hémolyse.

On observe une atteinte préférentielle des vaisseaux de gros et moyen calibre des territoires antérieurs : carotides internes, artères cérébrales antérieures et moyennes, mais les petits vaisseaux distaux peuvent être également atteints. Les hémorragies sont le plus souvent secondaires à la rupture d'anévrismes ou de néovaisseaux fragiles. C'est l'ensemble de ces anomalies vues sur l'imagerie que l'on appelle Moya-Moya.

Les causes favorisant la survenue des AVC sont les apnées du sommeil secondaires à l'obstruction amygdalienne en particulier, un antécédent de méningite, la présence d'une sténose artérielle intracrânienne, une concentration en hémoglobine basse, une hyperleucocytose, et certains génotypes HLA.

d) Priapisme

Le priapisme est une érection durable, douloureuse, apparaissant en dehors de toute stimulation. C'est une urgence médicale nécessitant une prise en charge rapide pour diminuer le risque de séquelles fonctionnelles néfastes. C'est une complication dont la prévalence se situe entre 26 % et 42 % chez les adultes drépanocytaires.

Le priapisme est causé par un mécanisme vaso-occlusif dans les corps caverneux. Il en résulte un blocage du retour veineux, une stase, une ischémie, une anoxie expliquant la douleur, pouvant donner, si non traitée, une nécrose du muscle lisse voire une fibrose et une impuissance permanente.

Très rarement, il s'agit d'un priapisme à haut débit, tel qu'il est rencontré après une lésion traumatique de l'artère caverneuse, qui n'est pas douloureux du fait de l'absence de phénomène ischémique. Il apparaît fréquemment la nuit ou le matin au réveil d'une manière spontanée, ou parfois après éjaculation ou après prise d'alcool.

Il y a deux types de priapisme :

- le priapisme intermittent, s'étendant de 10 minutes à 3 heures, disparaît spontanément ou après des manœuvres précises (déambulation, exercices musculaires, douche tiède, miction). Les récurrences favorisent le passage au priapisme aigu et à la formation de lésions ischémiques des corps caverneux. En cas de priapisme récidivant, il faut rechercher une cause favorisante (TABLEAU 2)

- le priapisme aigu, persistant de plus de 3 heures, qui est une urgence vu le risque d'impuissance permanente

Causes favorisantes	Investigations
Troubles respiratoires	Antécédents de syndromes thoraciques aigus
- syndrome obstructif du sommeil	Interrogatoire : ronflements, somnolence diurne
- asthme vrai	EFR, oxymétrie nocturne
- syndrome restrictif	Examen ORL
Atteinte rénale, notamment :	Ionogramme sanguin et urinaire
- acidose tubulaire distale	Créatinine sanguine et urinaire, débit de filtration rénale
- atteinte glomérulaire	Protéinurie
- insuffisance rénale	
Hyperviscosité	Drépanocytose SC ayant une Hb totale > 12 g/dl
Fièvre, déshydratation	
Toxiques, iatrogènes	
- alcool	
- médicaments (α -bloquants, clozapine (neuroleptique), testostérone (traitement des pubertés retardées), sildénafil, tamoxifène, oméprazole, papavérine)	
- cocaïne	

Tableau II: Causes favorisantes de priapisme et investigations à réaliser en cas de priapisme récidivant.[15]

e) Complications infectieuses

L'infection est une complication fréquente de la drépanocytose. Le risque infectieux est particulièrement élevé chez les enfants, chez qui la mise en place de mesures préventives a été déterminante pour diminuer la mortalité. Chez l'adulte, le risque infectieux a été moins étudié. Il a une présentation très différente de celle de l'enfant : le risque vital est moins souvent mis en jeu, la présentation est plus souvent chronique, les germes et localisations sont différents.

L'altération de la fonction splénique liée à la survenue répétée d'infarctus est à l'origine de la susceptibilité aux infections constatée dans la drépanocytose. Il y a de ce fait une prédisposition aux infections provoquées par les germes encapsulés, comme le pneumocoque. Cependant, « l'asplénie fonctionnelle » n'est pas la seule anomalie immunologique décrite dans la drépanocytose : des anomalies fonctionnelles concernant le complément, les immunoglobulines, les leucocytes et particulièrement l'expression des CD1 sur les monocytes ont été rapportées.

Une étude a montré que les bactériémies en rapport avec une infection communautaire chez l'adulte drépanocytaire sont le plus souvent liées à *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* et *Salmonella*, alors que *Staphylococcus aureus* est la principale bactérie des infections nosocomiales. L'apparition d'une bactériémie est corrélée à la présence d'une voie d'abord intraveineuse (IV) et s'associe fréquemment à des localisations secondaires infectieuses ostéoarticulaires.

Les infections pulmonaires sont fréquentes. Il y a une prédisposition à l'ostéomyélite chez le patient drépanocytaire par infection secondaire des régions osseuses infarciées. L'ostéomyélite est localisée surtout au niveau des os longs, souvent multifocale, pouvant évoluer vers la chronicité. *Salmonella* et *Staphylococcus aureus* sont souvent en cause. Les infections urinaires sont une cause fréquente de fièvre, et doivent être systématiquement recherchées en cas de douleurs abdominales ou de fièvre.

L'infection par le parvovirus B19 peut s'accompagner d'une érythroblastopénie transitoire.

L'interprétation de la température n'est pas toujours simple chez le patient drépanocytaire. Une fièvre peut être masquée par la prise d'antalgiques antipyrétiques. La fièvre est un signe banal accompagnant les CVO, mais il est rare qu'elle dépasse 38,5 °C. Il faut toujours rechercher un foyer infectieux associé.

Le risque infectieux persiste toute la vie du patient drépanocytaire. Le pneumocoque reste une préoccupation chez l'adulte : la vaccination doit être renouvelée au moins tous les 5 ans, et tout traitement d'un sepsis sévère doit comporter un antibiotique efficace contre cette bactérie.

Les patients atteints de drépanocytose, surtout les personnes âgées, présentent souvent de multiples comorbidités avec une insuffisance rénale progressive, une hypertension et une maladie pulmonaire chronique, y compris une hypertension pulmonaire. L'infection virale peut déclencher des CVO aiguës, y compris un STA qui est associée à des taux élevés de mortalité. Dans ce contexte de dysfonctionnement de plusieurs organes, particulièrement des lésions pulmonaires chroniques, COVID-19 pourrait facilement déclencher un

STA et une défaillance multi viscérale. Un dysfonctionnement endothélial sous-jacent et une expression anormale de procoagulants tels que le facteur tissulaire pourraient également exposer les patients atteints de drépanocytose à un risque accru de thrombo-inflammation et d'événements thrombotiques s'ils sont infectés par le SARS-CoV-2. Les données des États-Unis ont montré des taux plus élevés d'infection symptomatique nécessitant une hospitalisation et de mort chez les patients d'origine afro-américaine et hispanique, mettant en évidence les disparités raciales en matière de santé qui ont un impact sur la communauté drépanocytaire.

f) Aggravation de l'anémie et nécrose médullaire

La valeur de la concentration en hémoglobine en phase stationnaire est stable et différente chez chaque patient. Elle est généralement entre 7 g/dl et 9 g/dl, avec une réticulocytose $> 500\ 000/\text{mm}^3$. Les causes d'aggravation de l'anémie chez le patient drépanocytaire sont nombreuses (TABLEAU 3). L'interprétation d'une telle aggravation se fait en premier lieu en appréciant les caractères de l'anémie : régénérative ou non, aiguë ou chronique. Lors des CVO, il y a souvent une accentuation de l'hémolyse, et l'hémoglobine peut diminuer de 1 ou 2 g/dl. Si la diminution est plus importante, il faut rechercher une autre cause.

Anémie à réticulocytose élevée	Accentuation de l'hémolyse (CVO)
	Hémorragie (notamment liée à l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens)
	Hémolyse auto-immune
	Séquestration splénique ou hépatique
	Accident transfusionnel
	Crise palustre
Anémie à réticulocytose basse	Carence en folates
	Carence en fer
	Infection à parvovirus
	Toxicité de l'hydroxyurée
	Insuffisance rénale
	Nécrose médullaire

Tableau III: Causes d'aggravation de l'anémie.[15]

La séquestration splénique est plus rare chez l'adulte que chez l'enfant, et intéresse surtout les patients ayant à l'état basal une concentration élevée en hémoglobine. Elle est définie par une augmentation de la taille de la rate associée à une diminution d'au moins 2g/dl de la concentration en hémoglobine.

La carence en folates doit être dépistée régulièrement par un hémogramme. Elle doit être systématiquement prévenue par une supplémentation au long cours.

L'atteinte rénale drépanocytaire peut se révéler par une diminution progressive de l'hémoglobine. Cette situation apparaît assez fréquente chez les patients drépanocytaires âgés, où une étude a permis d'estimer que l'hémoglobine diminue de 0,02 g/dl pour chaque augmentation de 10 unités/l de la créatininémie.

La survenue d'une nécrose médullaire étendue est rare, grave, nécessitant la réalisation rapide d'échanges transfusionnels. Elle est évoquée chez un patient ayant une CVO sévère, diffuse, éventuellement avec des emboles graisseux et/ou des signes de défaillance multi viscérale, et des signes « d'irritation » médullaire : hyperleucocytose avec une érythromyélie puis, dans un second temps, leucopénie, aggravation de l'anémie, thrombopénie. Elle doit être confirmée le plus précocement possible, par la réalisation d'un myélogramme

g) Douleurs abdominales aiguës et lithiase biliaire

La CVO abdominale est une étiologie rare de douleur abdominale aiguë qui doit rester un diagnostic d'élimination. Elle est caractérisée par une douleur d'apparition progressive se propageant à tout l'abdomen avec un iléus réflexe qui cause un météorisme abdominal et un arrêt des matières et des gaz.

La CVO hépatique est très peu fréquente et doit être évoquée devant une douleur de l'hypochondre droit d'apparition brutale avec une hyperleucocytose et un taux de transaminases $> 1\,000$ UI/l, pouvant se compliquer rapidement par une insuffisance hépatocellulaire terminale. De même, une CVO splénique, également très rare, va se manifester par une douleur de l'hypochondre gauche, parfois avec un infarctus splénique visible à l'échographie. Pratiquement, l'étiologie la plus fréquente de douleur abdominale est la constipation dû aux morphiniques et à l'alitement.

La lithiase biliaire constitue une entité à part car elle est fréquente chez ces patients du fait de l'hémolyse chronique. Les calculs biliaires doivent être recherchés de manière systématique, même si asymptomatique. En effet, ils sont une cause de complications (cholécystite, angiocholite, pancréatite) dont l'évolution chez ces patients drépanocytaires peut être grave. L'attitude actuelle est donc de proposer une cholécystectomie programmée pour tout calcul vésiculaire diagnostiqué, même asymptomatique

2. Complications chroniques

a) Atteinte ostéoarticulaire chronique

L'ostéonécrose aseptique épiphysaire est la complication ostéoarticulaire chronique la plus fréquente chez l'adulte drépanocytaire. Elle est présente chez 20 % à 40 % des adultes drépanocytaires homozygotes Aux États-Unis. Lorsqu'elle atteint les têtes fémorales, elle cause des conséquences fonctionnelles potentiellement invalidantes. Les autres localisations sont les têtes humérales, les extrémités distales des fémurs et humérus, les épiphyses tibiales proximales, l'astragale.

L'ostéonécrose aseptique de la hanche se manifeste souvent par une douleur inguinale ou fessière, lors de la marche ou après une station assise prolongée, intermittente puis progressivement croissante devenant constante et invalidante. L'examen clinique recherche la douleur dans les mouvements de rotation interne de la cuisse. L'imagerie est essentielle pour le diagnostic, surtout aux phases précoces, et oriente le traitement en fonction du stade de gravité.

Les complications articulaires sont rares (TABLEAU 4). Devant un épanchement articulaire, il faut avant tout éliminer le diagnostic d'arthrite septique. Cependant, la cause la plus fréquente est l'apparition d'un épanchement au contact d'un infarctus sous-périosté de voisinage au cours d'une CVO. En l'absence de fièvre et de signe inflammatoire local, il n'y a pas d'indication à une ponction articulaire à visée bactériologique d'emblée dans cette situation.

Complications osseuses	-Infarctus osseux au cours d'une crise -Ostéonécrose aseptique -Ostéomyélite chronique -Séquelles de nécroses diaphysaires (ou d'infarctus osseux survenant lors des CVO) - « os dans l'os » : régénérations osseuses parallèles à la corticale interne - déformations des vertèbres « en H » : effondrement de la partie centrale des plateaux vertébraux au décours de CVO vertébrales -Fractures pathologiques dans les zones d'infarctus osseux et/ou d'infections pouvant être provoquées par un microtraumatisme à distance de l'épisode aigu
Complications articulaires	-Arthrite septique - Arthrite au contact d'un infarctus osseux - Arthrites goutteuses (rare malgré l'hyperproduction d'acide urique secondaire à l'hémolyse chronique et à la néphropathie) - Hémarthroses (genoux), secondaires aux thromboses intravasculaires de la synoviale - Maladie auto-immune (à évoquer devant des arthrites ou arthralgies récurrentes)

Tableau IV: Complications osseuses et articulaires chez le drépanocytaire adulte[15]

b) Atteinte rénale

Le spectre des atteintes rénales est large. Il s'agit principalement d'une glomérulopathie. Il peut exister également des tubulopathies avec des défauts de concentration et défauts d'acidification des urines. Il est estimé que 79 % des adultes drépanocytaires homozygotes ont une micro- ou macroalbuminurie et qu'au même âge, 5%à 18 % sont au stade d'insuffisance rénale.

La néphropathie drépanocytaire évolue le plus souvent à bas bruit. Elle se manifeste par la présence d'une protéinurie, de troubles ioniques, d'une acidose métabolique. La créatininémie est un mauvais marqueur de la fonction rénale car elle est habituellement basse du fait de l'hyperfiltration, mais aussi de la faible

masse musculaire et de la dénutrition fréquente chez ces patients. Le dépistage d'une protéinurie et de la microalbuminurie doit donc être réalisé au moins une fois par an et en dehors de toute manifestation aiguë

La pression artérielle (PA) basale est plus basse chez les patients drépanocytaires en comparaison à la population générale noire africaine. Ainsi, l'hypertension artérielle est rare chez les patients drépanocytaires et ne survient qu'à des stades avancés d'insuffisance rénale. En revanche, il faut savoir reconnaître une élévation de la PA par rapport à la PA de base et discuter un traitement.

Une bactériurie devient plus fréquemment symptomatique chez les patients drépanocytaires. Les infections urinaires à répétition pourraient être des facteurs d'aggravation de la néphropathie. L'hématurie micro- ou macroscopique n'est pas rare. Elle est due à des nécroses papillaires, causés par des phénomènes vaso-occlusifs dans la médulla. Elle doit cependant faire systématiquement évoquer un carcinome médullaire rénal que l'on recherche par une échographie rénale.

c) Atteinte cardiaque

Il y a une adaptation constante de la fonction cardiaque à l'anémie chronique, qui est compensée par une augmentation du débit cardiaque évoluant progressivement vers une dilatation ventriculaire gauche. Elle évolue rarement vers une insuffisance cardiaque par altération de la fonction systolique du VG et/ou anomalie de la relaxation.

La complication cardiovasculaire la plus grave est l'hypertension artérielle pulmonaire qui serait à l'origine de la plupart des morts subites chez les patients drépanocytaires. Sa fréquence est estimée entre 20 % et 40 %. Elle est un facteur de mauvais pronostic (mortalité de 30 %) d'autant plus s'il existe une dysfonction diastolique associée. Elle est suspectée devant une dyspnée subaiguë sans douleur thoracique et sur les données de l'échocardiographie-Doppler lorsque la vitesse de régurgitation d'une insuffisance tricuspидienne est supérieure à 2,5 m/s.

Les complications ischémiques semblent être des phénomènes rares. L'angor est exceptionnel et l'électrocardiogramme est le plus souvent normal.

Quant à la myocardiopathie par surcharge en fer secondaire à l'hémolyse chronique et aux transfusions itératives, elle est rare et souvent asymptomatique chez les patients drépanocytaires comparés aux patients thalassémiques majeurs

d) Atteinte pulmonaire

Le parenchyme pulmonaire est le siège d'une altération progressive pouvant évoluer vers une insuffisance respiratoire. Radiologiquement, il s'agit le plus souvent d'une atteinte interstitielle avec épaississements des septa interlobulaires et pleuraux, mais également d'atélectasies, de bronchiectasies, de dilatations lobulaires focales. Histologiquement, ces anomalies correspondent à des foyers de nécrose dans les parois alvéolaires, puis à l'apparition d'une fibrose.

Le retentissement fonctionnel n'est pas corrélé à l'étendue des lésions radiologiques. Il peut être de type obstructif et/ou restrictif, avec ou sans anomalie de la diffusion du CO. Ces anomalies détectées par les explorations fonctionnelles respiratoires sont le plus souvent longtemps asymptomatiques. Il a été démontré que l'atteinte pulmonaire radiologique et fonctionnelle augmente avec le nombre d'épisodes de syndrome thoracique aigu.

L'asthme, courant chez les enfants drépanocytaires chez qui il favoriserait les épisodes de syndrome thoracique aigu, est peu fréquent chez les adultes.

e) Atteinte oculaire

L'atteinte oculaire de la drépanocytose la plus fréquente est la rétinopathie. Elle concerne 64 % des homozygotes et 79 % des hétérozygotes composites SC. Elle reste longtemps non symptomatique. Elle débute par des phénomènes vaso-occlusifs en périphérie puis une néo vascularisation se développe. Elle peut se manifester par une complication causant des séquelles définitives (hémorragie intra vitréenne ou décollement de la rétine). Un fond d'œil annuel est préconisé et doit souvent être complété par une angiographie rétinienne, qui permet de préciser les territoires de l'ischémie et d'obtenir un cliché de référence pour apprécier l'évolutivité

f) Ulcères cutanés

Ils se trouvent chez 5 % à 20 % des patients français. Leurs conséquences fonctionnelles sont souvent sous-estimées. Ils sont surtout fréquents chez l'homme, en zone tropicale, si l'anémie est très intense, l'hémolyse très grave. L'association d'une α -thalassémie ou la présence d'un taux d'HbF élevé sont considérés comme des facteurs protecteurs. Les ulcères sont la plupart du temps bilatéraux, souvent situés dans la région malléolaire.

Il existe deux types de tableaux différents : les petits ulcères, qui cicatrisent en plusieurs semaines ou mois, mais avec un risque de récurrences, et les grands ulcères, qui ne cicatrisent pas et qui ont des conséquences fonctionnelles et sociales importantes. Ceux-ci causent des douleurs chroniques intenses, une ankylose de la cheville, et forment parfois une porte d'entrée infectieuse ou un point de début d'un syndrome dépressif.

E. Diagnostic[9], [10], [13], [15]

1. Étude hématimétrique et phénotypique

En dehors de toute complication aiguë, la drépanocytose homozygote est connue par un taux d'Hb de 7 à 9 g/dl, une réticulocytose entre 200 000 et 600 000 par mm³, un volume globulaire moyen normal, la présence constante sur le frottis sanguin de drépanocytes, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles pouvant atteindre 15 000 à 20 000 par mm³, une augmentation de l'activité de la LDH (si elle est supérieure à 4N ou > 1 000 UI/L, c'est un marqueur de gravité) et une tendance à la thrombocytose. Alors que la drépanocytose hétérozygote est caractérisée par un sang périphérique identique au sang normal. Cependant, lorsque les hématies sont incubées au laboratoire dans un milieu privé d'oxygène (test d'Emmel dont le principe est de mettre une goutte de sang avec une goutte de métabisulfite de sodium à 2 % sur une lamelle lutée à l'aide de paraffine) le phénomène de falciformation se manifeste après 30 mn au microscope et fait apparaître des drépanocytes. Le test d'Emmel (ou le test d'Itano) est indispensable pour confirmer la nature drépanocytaire de l'hémoglobine migrant à l'endroit de l'hémoglobine. La présence d'une microcytose chez un patient porteur d'un trait drépanocytaire doit faire évoquer l'association à une carence martiale ou à une α -thalassémie.

L'électrophorèse de l'hémoglobine d'un drépanocyte SS met en évidence la présence d'hémoglobines S, F et A2 ; il n'y a pas d'hb A, une HbS de 77 à 96% et une d'hb A2 de 2 % à 3 %. Alors que pour un drépanocyte hétérozygote L'électrophorèse de l'hémoglobine montre une fraction prédominante d'hb A de 55 % à 60 %, une fraction importante d'HbS de 40 % à 45 % et enfin un constituant mineur d'hb A2 de 2 % à 3 % (TABLEAU 5). L'examen le plus utilisé est l'électrophorèse à pH alcalin avec un témoin normal et un ou multiples témoins comportant des fractions aberrants (F, S, C...) (FIGURE10). La combinaison de l'isoélectrofocalisation et de la CLHP est utilisée pour dépister des mutants rares de l'Hb.

	Normale	SS	SC	Sβ^othal	Sβ⁺thal
Hb (g/dL)	12-16	7-9	10-12	7-9	9-12
Electrophorèse de l'Hb (%)					
A1	95,5-97	0	0	0	1-25
S	0	77-98	50	80-90	55-90
F	1	2-20	< 5	5 - 15	5 - 15
A2	2-3,5	2-3	0	4-6	4-6
C	-	-	40-50	-	-

Tableau V: principales caractéristiques biologiques des syndromes drépanocytaires[16]

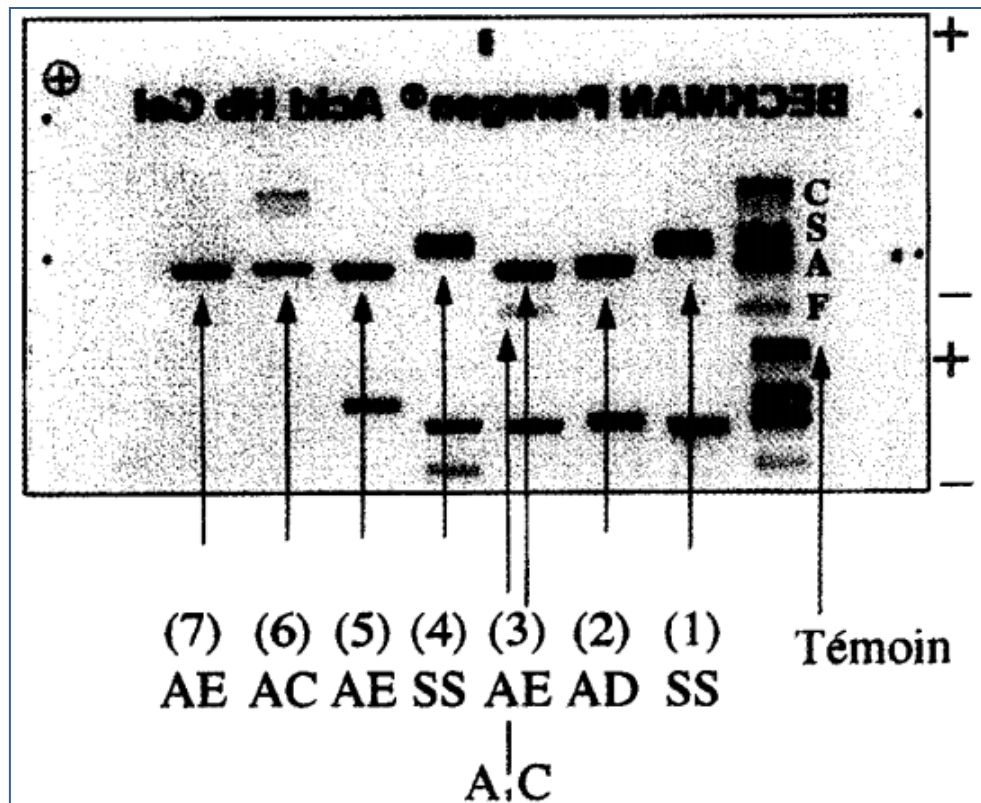


Figure 10: Electrophorese a pH acide (Paragon Beckman)[16]

Un dépistage néonatal est généralisé sur l'ensemble du territoire français .Il concerne les enfants dont les parents sont originaires de pays « à risque » .Le diagnostic est fait à partir d'un prélèvement au talon avec dépôt d'une goutte de sang sur le carton de Guthrie utilisé pour les autres dépistages. Deux techniques sont systématique- ment associées parmi les trois suivantes : l'isoélectrofocalisation, l'électrophorèse capillaire, la chromatographie liquide en haute performance. Les enfants dépistés à la naissance sont convoqués dans un centre expert. Le diagnostic est vérifié par un prélèvement veineux, le diagnostic est donné aux parents, et les enfants sont pris en charge par le centre expert. La précocité de la prise en charge améliore significativement le pronostic.

2. Étude génotypique

L'étude du génotype des patients drépanocytaires doit comporter l'identification de la mutation drépanocytaire et la recherche d'une α -thalassémie associée. L'identification de la mutation drépanocytaire est la seule méthode utilisable chez les malades qui ont été transfusés depuis moins de 4 mois et chez lesquels le diagnostic phénotypique n'est pas possible. Quand on ne dispose pas d'une étude de l'hémoglobine phénotypique de l'ensemble de la famille, la recherche de la mutation s'impose chez tout patient drépanocytaire pour différencier les sujets homozygotes SS des sujets thalasso-drépanocytaires S β 0-thalassémiques. Cette information est nécessaire pour éclairer le conseil génétique à donner aux parents d'enfants malades et aux patients en âge de procréer. La recherche d'une α -thalassémie fait partie du diagnostic biologique des syndromes drépanocytaires. En effet, une α -thalassémie associée à la drépanocytose explique la microcytose. En outre, elle modifie le risque de survenue de certaines complications.

III. THALASSEMIE

A. Définition[20]

Les syndromes thalassémiques sont des anémies hémolytiques héréditaires à transmission autosomique récessive, Ils sont désignés par la chaîne de globine déficiente ou par celui de la chaîne de globine anormale produite. Ainsi, une mutation dans les gènes de β globine est à l'origine de la β thalassémie et celle des gènes de α globine, de l' α thalassémie. Les thalassémies se définissent également cliniquement en fonction de leur sévérité. La thalassémie majeure (TM) correspond à une forme nécessitant plus de huit transfusions en culots globulaires annuellement et la thalassémie intermédiaires (TI) aux formes qui ont besoin de peu ou pas de transfusions. Le trait thalassémique se réfère aux individus porteurs de la mutation qui auront une hypochromie et une microcytose sans anémie ou avec une anémie modérée. En l'absence de traitement, l'évolution d'une TI est fatale pendant les premières années de vie. Par ailleurs, la TM et une TI sévère peuvent être à l'origine d'une morbidité importante pouvant affecter presque tous les organes

B. Epidémiologie[20]–[23]

Thalassémie provient du mot grec 'thalassa' qui signifie la mer Méditerranée, vu le passé de la répartition géographique de la maladie. Elle touche les populations du bassin méditerranéen, d'Afrique, du Moyen-Orient et d'Asie du Sud-Est. Mondialement, presque 7 % des femmes en période de grossesse avaient une α^0 -thalassémie, une β -thalassémie, ou bien une hémoglobine S, C, D-Punjab ou E, et plus de 1 % des couples étaient à risque. Une étude non publiée sur la prévalence de la thalassémie en milieu hospitalier dans la région nord du Maroc semble montrer que le Gharb est la région la plus touchée.

Les α -thalassémies sont répandues en Chine et en Sud-est de l'Asie. En Hong Kong, l'incidence de l' α -thalassémie est de 6 en 10,000 naissances, avec 48 nouveau-nés touchés annuellement. Elles sont aussi communes dans l'Afrique noire. Sa prévalence en Afrique est estimée entre 30 et 50% (FIGURE11).

La β -thalassémie est fréquente dans le pourtour méditerranéen, à l'Ouest de l'Afrique, au Moyen-Orient, dans le sous-continent indien, en centre et au Sud-Est de l'Asie. En Chypre et en Sardaigne les prévalences des porteurs hétérozygotes sont respectivement 14% et 12%. Dû aux migrations, la β -thalassémie est se trouve également d'une manière rare en USA, en Nord de l'Europe, en Océanie et dans les Caraïbes. L'incidence annuelle mondiale est presque de 1/100 000 (FIGURE12).

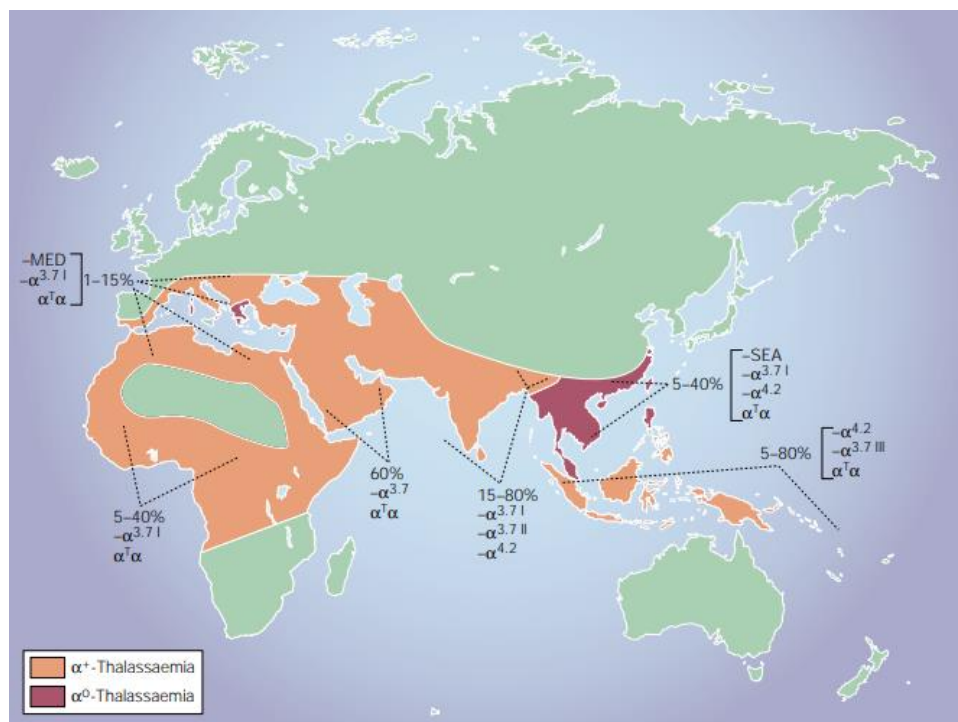


Figure 11: répartition géographique des alpha-thalassémies[24]

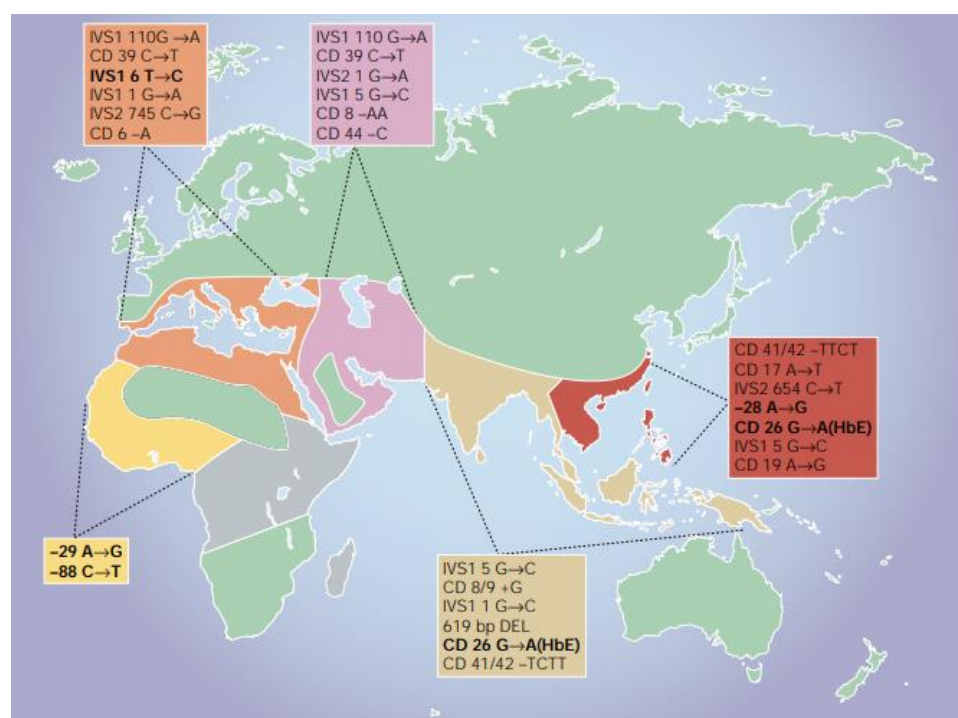


Figure 12: répartition géographique des beta-thalassémies[24]

C. Physiopathologie

1. α -thalassémies[7]

Dans les α -thalassémies, le gène α est dupliqué et il s'exprime dès la vie fœtale. L'anémie au cours de cette étape initiale entraîne la formation de tétramères γ_4 (Hb Bart's), et au stade postnatal de tétramères β_4 (HbH). Ces homotétramères sont solubles, il n'y aura donc ni destruction intramédullaire ni érythropoïèse inefficace, mais seulement destruction dans la circulation de cellules à maturité. Cependant, ils sont incapables d'assurer la transition allostérique et donc à la fonction oxyphorique, ajoutant donc à l'anémie une proportion d'hémoglobine non fonctionnelle.

La nomenclature des thalassémies α est basée sur le nombre de gènes atteints (FIGURE13). Pour chaque chromosome, l'expression d'un seul gène est une α^+ -thalassémie, l'absence d'expression de deux gènes une α^0 -thalassémie. La non-expression de trois gènes α se traduit cliniquement par l'hémoglobinoïde H, alors que la non-expression des quatre gènes α est létale avec une anasarque fœto-placentaire dès la période périnatale, quand s'éteint l'expression des gènes embryonnaires (hydrops foetalis).

Les formes délétionnelles sont largement prédominantes au niveau du locus α . Les plus fréquentes de ces délétions ne touchent qu'un seul des deux gènes et s'expliquent par la structure de la région périgénique. Les gènes α font partie d'une zone dupliquée d'environ 4 kb et où l'on identifie trois segments identiques, X, Y et Z, conservés au cours de l'évolution (FIGURE14). Des recombinaisons, fréquentes et itératives, se sont produites au niveau des séquences X et Z, dont l'expression est une α^+ - thalassémie. Grâce aux différences de taille, il a été possible d'individualiser la recombinaison gauche

dans la séquence X, de diffusion universelle – génotype ($-\alpha^{3,7}$) et la diffusion droite dans la séquence Z, observée surtout en Asie du Sud-Est – génotype ($-\alpha^{4,2}$). Des délétions englobant les deux gènes α sont relativement fréquentes en Asie du Sud-Est, mais on en observe également quelques foyers en Méditerranée orientale (Figure 14). On ne retrouve pas, concernant les grandes délétions α^0 , un mécanisme de recombinaison aussi simple que celui qui est à l'origine des formes α^+ . Une dizaine de cas de délétion du site HS-40 ont été décrits, entraînant l'inactivation des gènes de la famille α .

Quoique moins fréquentes que les délétions, les mutations ponctuelles $\alpha\alpha^T$, responsables d'une α^+ thalassémie ne sont pas rares, soumises au même processus de sélection. Les mécanismes identifiés sont les mêmes que ceux des β -thalassémies : interférence avec l'épissage, mutation du signal de polyadénylation, mutation non-sens, décalage du cadre de lecture, mutation du codon d'initiation de la traduction, hémoglobine hyperinstable, etc. Il est probable que certaines mutations passent inaperçues si trois des quatre gènes α sont exprimés normalement. Ces formes ($\alpha\alpha^T$) s'avèrent souvent plus sévères que les formes délétionnelles ($-\alpha$).

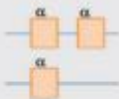
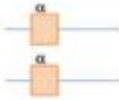
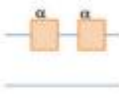
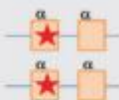
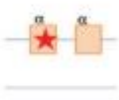
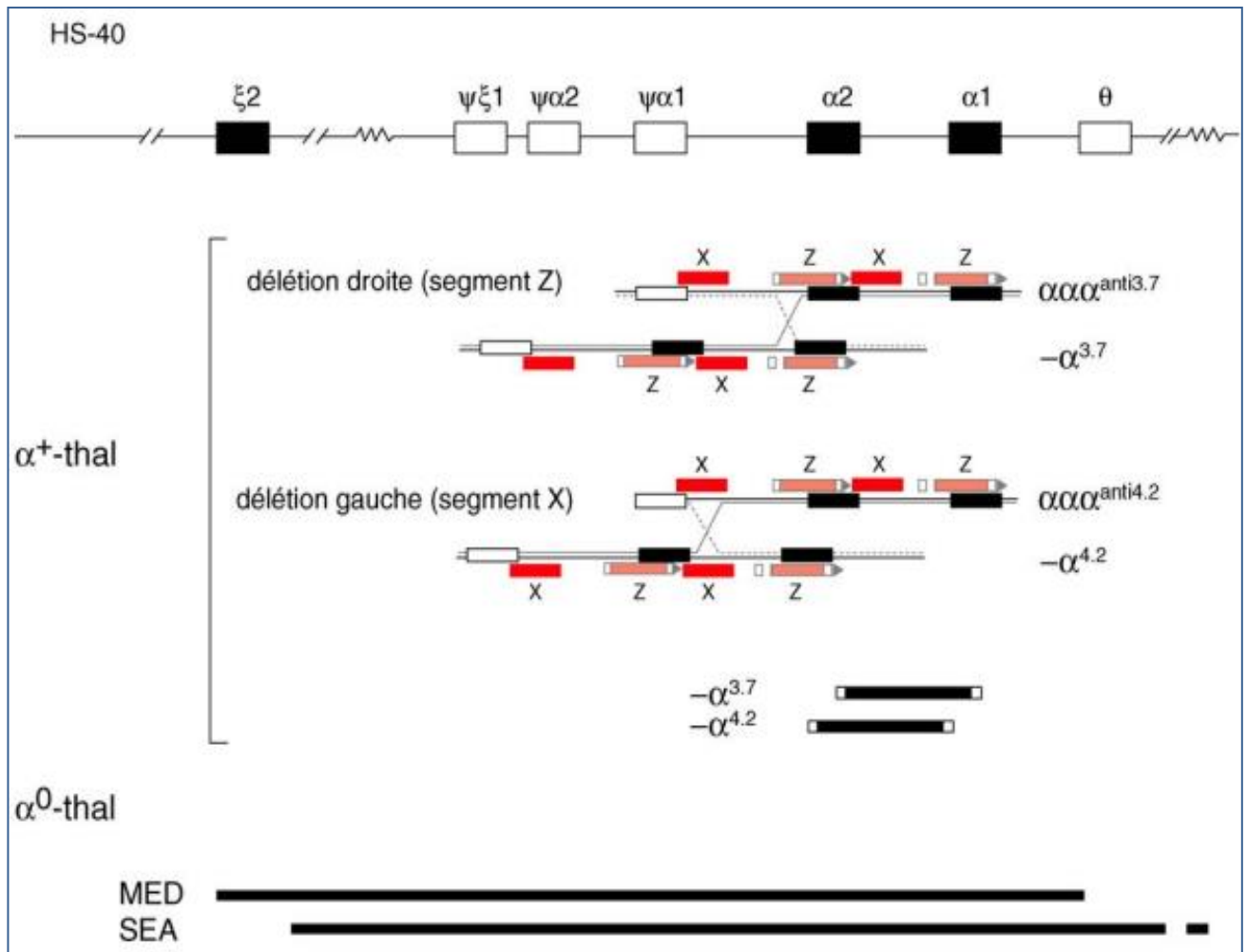
Génotype	Nombre de gènes α	Phénotype	HbBart's (γ_4)
$-\alpha/\alpha\alpha$ (α -thal hétérozygote)		Porteur silencieux	1 à 4% à la naissance
$-\alpha/-\alpha$ (α -thal homozygote)		Trait alpha-thalassémique	Environ 10% à la naissance
$--/\alpha\alpha$ (α° thal hétérozygote)			
$--/-\alpha$		HbH	Environ 20 à 40% à la naissance Puis HbH (β_4): 3 à 30%
$\alpha^\tau\alpha/\alpha^\tau\alpha$			
$--/\alpha^\tau\alpha$		HbH ou HbH <i>Hydrops foetalis</i>	Environ 20 à 40% à la naissance Puis HbH (β_4): 3 à 30%
$--/--$		HbBart's <i>Hydrops foetalis</i>	100%

Figure 13: Classification des α -thalassémies[5]



Les α -thalassémies délétionnelles les plus fréquentes sont $-\alpha^{3,7}$ et $-\alpha^{4,2}$. Elles sont dues à un crossing-over inégal au niveau des segments d'homologie X et Z. Les barres horizontales représentent l'étendue de la délétion. Les deux grandes délétions les plus fréquentes responsables d' α^0 -thalassémies sont représentées dans le bas de la figure : -- SEA (South East Asia) et -- MED (Méditerranéenne)

Figure 14: Les α -thalassémies délétionnelles[7]

2. β -thalassémies[21]

On trouve 4 genres d'allèles β -thalassémiques :

- allèles β^0 -thalassémiques : aucune synthèse résiduelle de chaîne β - globine ;
- allèles β^{+-} -thalassémiques : la synthèse de chaînes β - globine par le chromosome 11 atteint est vraiment basse mais pas inexistante.
- allèle β^{++} -thalassémique ; Quand la baisse de synthèse est sensiblement très faible.
- allèles β -thalassémiques dominants (β^{dom}) : synthèse de chaînes β -globine mais ces dernières sont réduites, allongées ou de séquence aberrante quant à la constitution d'acides aminés et ne formeront pas de tétramères avec les chaînes α -globine. Génétiquement, les mutations ponctuelles et les délétions courtes (< 3 bases) constituent plus de 90 % des anomalies β -thalassémiques sont représentées à par des. Alors que les délétions larges de la totalité ou d'une partie du locus HBB ou du LCR forment les 10 % restants des anomalies β -thalassémiques.

• Les mutations β -thalassémiques

Des mutations ponctuelles du gène HBB aboutissent à 3 genres d'allèles β -thalassémiques:

– mutations β^0 -thalassémiques : ce sont des mutations concernant le codon d'initiation ou les sites d'épissage .D'abord, la transcription sera entièrement rompue ; puis, c'est l'épissage du pré-ARNm β -globine qui sera complètement anéanti par le manque des séquences consensus d'épissage en début (GT) ou en

fin d'exon (AG). Les mutations non-sens et les délétions/insertions courtes causant un « frame-shift » aboutissent aussi à des allèles β^0 -thalassémiques mais juste quand ces aberrations atteignent les deux premiers exons du gène. En fait, l'ARNm β est découpé précocement par le système NMD (non-sense mediated decay) avant la traduction, ce qui esquivé la synthèse d'une chaîne de globine non stable et très anormale.

- mutations β^+ -thalassémiques : elles sont fréquemment des mutations dans des séquences promotrices du gène HBB qui causent une fixation minime des facteurs de transcription. Les zones impliquées sont surtout les boîtes TATA, CAAT et la boîte CACCC qui est dupliquée. Les mutations introniques sont aussi concernées. Elles donnent naissance à d'autres sites d'épissage et baissent ainsi l'efficacité de l'épissage normal sans l'anéantir complètement et des mutations dans le 3'-UTR (un-translated region) qui influencent l'addition de la queue poly-A à l'ARNm épissé ;

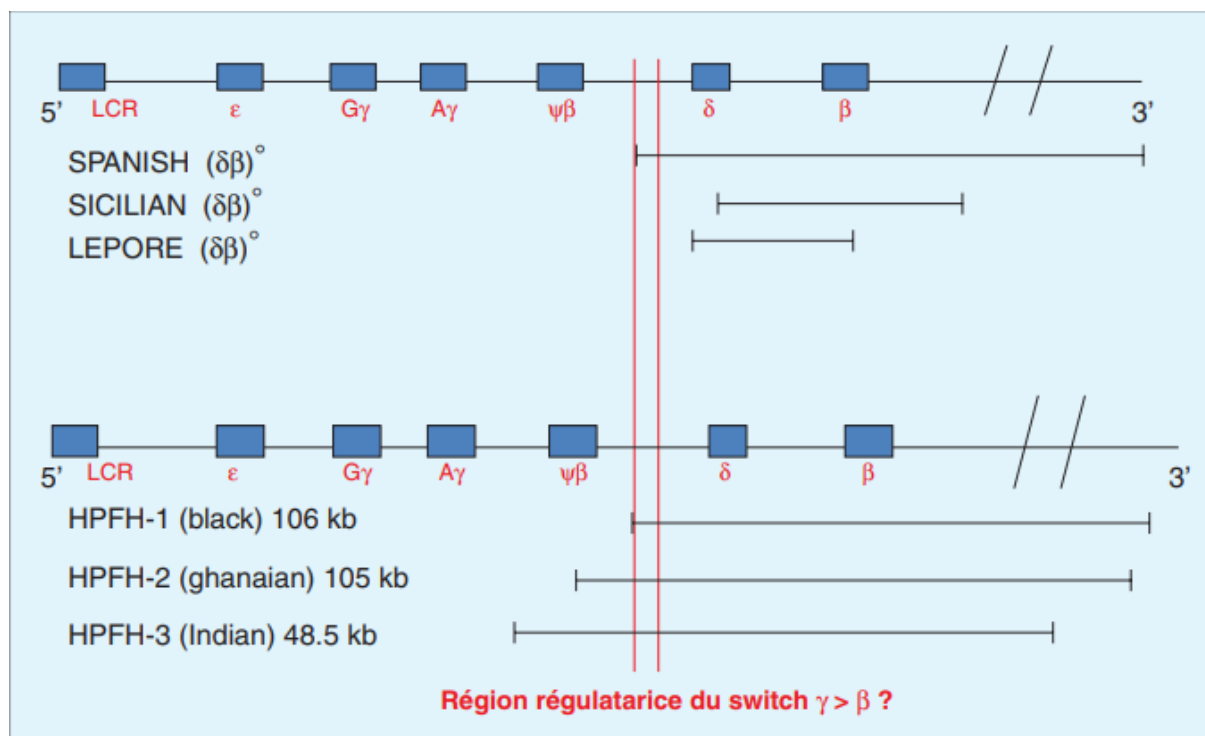
- mutations β dom : elles sont moins fréquentes mais très nécessaires à diagnostiquer vu l'association d'une expression clinique sévère, même à l'état hétérozygote, en raison de l'hémolyse associée. Ce sont des mutations « frame-shift » dans le 3ème exon du gène HBB. Ici, le système NMD ne s'active pas et l'ARNm β 'aberrant' s'entasse causant une apoptose des érythroblastes (tableau 6)

Type de mutation	Localisation sur HBB	Nomenclature usuelle	Nomenclature HGVS
β^0 -thal.	Codon initiation	Codon 0 ATG->ATT	HBB:c.3G>T
	Exon 1	Codon 39 (C->T)	HBB:c.118C>T
	Site épissage	IVS-I-1 (G->A)	HBB:c.92+1G>A
β^{+} -thal.	Promoteur	-88 (C->T)	HBB:c.-138C>T
	Intron 1	IVS-I-5 (G->A)	HBB:c.92+5G>A
β -thal dominante	Exon 3	Codon 124 (-A)	HBB:c.375delA
β -thal silencieuse	3'-UTR – Site polyA	Poly A (T->C) ; AATAAA->AACAAA	HBB:c.*+110T>C

HGVS : Human genome variation society

Tableau VI: Quelques exemples des différents types de mutations β -thalassémiques[21]

- Les larges délétions β -thalassémiques
 - délétions emportant le gène HBB (figure 15) : relativement fréquentes, elles touchent soit juste le gène HBB (β^0 -thal.), soit les HBD et les HBB ($((\delta\beta)$ 0-thal.) soit la totalité du cluster β -globine ($((\epsilon\gamma\delta\beta)$ 0-thal.);
 - délétions emportant la LCR : extrêmement rares, elles sont relativement larges et touchent la totalité ou une partie de la région régulatrice de la transcription du cluster β -globine. Les délétions rencontrées dans cette région prouvent l'importance de la région HS3 dans la transcription du cluster β -globine puisque son manque est le point similaire dans toutes les délétions de ce genre causant une $((\epsilon\gamma\delta\beta)$ 0-thalassémie.



La zone en rouge est essentielle à la commutation (ou switch) γ vers β car. À l'exception de la délétion Spanish, toutes les larges délétions β qui enlèvent cette zone sont de type PHHF (Persistance Héritaire de l'HbF)

Figure 15: Quelques exemples de larges délétions du cluster β -globine[21]

D. Clinique

1. α -thalassémies[25], [26]

a. α -thalassémie silencieuse (mutation d'un gène α)

La mutation d'un seul gène α n'a aucun retentissement sur la santé. L'individu porteur de cette mutation est asymptomatique.

b. Trait α -thalassémique (mutation de deux gènes α)

A part l'anémie hypochrome microcytaire légère à modérée (détecté sur une numération de formule sanguine de routine), les porteurs hétérozygotes de l' α -thalassémie sont cliniquement asymptomatiques et le diagnostic est souvent posé pendant un examen clinique régulier ou pendant le dépistage prénatal. Les manifestations de l'anémie sévère comme la fatigue, la nonchalance et la dyspnée sont rares et souvent liées à d'autres troubles associés

c. Hémoglobinose H, ou syndrome thalassémique intermédiaire (mutation de trois gènes α)

L'anémie est le maître signe clinique. Celle-ci se trouve dès la naissance mais non diagnostiquée qu'à l'âge adulte lorsqu'elle est modérée. Elle varie selon la personne. L'anémie se manifeste généralement par une pâleur, une asthénie et une dyspnée d'effort. Normalement, elle est bien tolérée, mais elle peut s'aggraver brusquement. Elle se traduit alors par une pâleur encore plus importante et, chez le nourrisson, par une dyspnée lors des tétées et des troubles de conscience (aréactivité au stimulus). L'enfant plus âgé et l'adulte peuvent avoir des palpitations, des gênes respiratoires et des malaises. Ces poussées d'anémie aiguë sont fréquentes dans les dix premières années de vie et sont surtout provoquées par la fièvre, les infections, et certains médicaments. Ceci est

expliqué par l'hémolyse rapide des GR très fragiles. De plus, en cas de prise de certains médicaments, ou au cours d'une fièvre, les GR ayant de l'HbH éclatent dans le sang, causant une aggravation brusque de l'anémie

L'ictère se voit dans la peau et surtout au niveau des conjonctives. Il est modéré et fluctuant la plupart du temps. Il peut devenir important et il faut alors rapidement consulter. Il est causé par la libération rapide et importante de l'Hb suite à l'hémolyse, qui se transforme rapidement en bilirubine

L'excès de la bilirubine provoque la formation de **calculs biliaires**. Ces derniers apparaissent dans la vésicule biliaire. Ils sont souvent asymptomatiques et sont détectés exclusivement par l'échographie abdominale. Dans d'autres cas, ils causent brusquement de coliques biliaires en haut à droite ou sous l'épaule droite (souvent nocturne ou postprandiale). Vomissements, fièvre, sueurs ou frissons peuvent être des signes associés ou des complications (cholécystite, pancréatite, angiocholite)

La **splénomégalie** est présente Chez la majorité des personnes. Les GR sont complètement démolis dans la rate qui augmente progressivement de taille. Lorsqu'elle est légère, elle ne donne pas de gêne pour le patient. Mais lorsque la taille est très importante, la rate retient donc plus de GR, ce qui baisse leur quantité dans le sang et aggrave donc l'anémie .Des douleurs vives peuvent apparaître sous les côtes gauches.

Plus rarement, une **hépatomégalie** peut être observée. Elle est normalement indolore, mais peut donner une gêne abdominale de type pesanteur.

Les **atteintes osseuses** peuvent apparaître exceptionnellement, et juste dans les formes les plus graves. La mâchoire va se déformer, le nez devient plat, les yeux s'espacent excessivement et des déformations des vertèbres et des os des jambes peuvent apparaître. Ces déformations si non traitées, peuvent aboutir à un retard de croissance chez l'enfant. Cela peut s'expliquer par le corps qui va tenter de fabriquer plus de globules rouges dans la moelle osseuse. Cette dernière va donc fournir plus d'effort, sans réussir à compenser l'anémie, ce qui causera l'élargissement et la déformation de certains os.

Une **surcharge en fer** peut apparaître chez l'adulte. Chez les patients thalassémiques intermédiaire, cette surcharge est due à une plus grande absorption du fer dans le tube digestif qui tente de cette façon de corriger l'anémie. La surcharge est très précoce et plus sévère chez les thalassémiques majeure, où elle est essentiellement due aux transfusions régulières qui augmentent l'apport en fer. L'excès du fer dans la circulation sanguine se concentre dans plusieurs organes du corps (surtout dans le cœur et le foie) et peut causer des complications à l'âge adulte. La concentration du fer dans les glandes qui sécrètent des hormones peut causer un diabète, un retard de croissance ou de puberté ou une ménopause précoce.

d. Syndrome de Hydrops Foetalis à Hb Bart's (mutation des 4 gènes α)

Les nouveau-nés avec le syndrome d'hydrops foetalis ont les manques les plus sévères dans l'expression d' α globines. Il résulte le plus fréquemment de la succession d'aucun gène α globine de l'un ou l'autre parent. Dans quelques cas il résulte de la succession d'une mutation non délétionnelle sévère d'un parent et aucun des gènes α de l'autre. Les Homotétramères γ_4 et β_4 Physiologiquement non fonctionnels composent la plupart de l'hémoglobine dans les érythrocytes des nouveau-nés atteints du syndrome d'hydrops foetalis. Ils ont aussi des quantités variables de Hb embryonnaire Portland ($\zeta_2\gamma_2$), qui est le seul Hb fonctionnel chez ces bébés et doit être le seul transporteur d'oxygène gardant ces nouveau-nés vivants. Les manifestations cliniques sont ceux d'un nouveau-né œdémateux pâle avec les signes d'insuffisance cardiaque et d'une l'anémie intra-utérine prolongée (Figure 16). Une visible hépato-splénomégalie, un retard de la croissance cérébrale, des déformations squelettiques et cardiovasculaires et l'élargissement brut du placenta sont des manifestations caractéristiques. Les fœtus avec le syndrome d'hydrops foetalis subissent presque toujours une mort in utero (23-38 semaines) ou peu de temps après la naissance. Quelques cas ont été décrits dans lesquels le nouveau-né a bénéficié d'une réanimation intensive et traité avec la transfusion sanguine.



Figure 16: mort-né hydropique dû au syndrome de Hydrops Foetalis[26]

2. β -thalassémies[21][27]

a. β -thalassémie mineure (trait β -thalassémique)

Elle correspond la plupart du temps à une hétérozygotie pour un allèle β^0 ou β^+ -thalassémique. Les porteurs ont une hypochromie avec une microcytose bien visible ainsi qu'une élévation du taux d'HbA2 (entre 3,8 et 5,5 % le plus souvent) et un taux variable d'HbF (0,5 à 4 %)

Dans le passé, on pensait que le trait β -thalassémie mineure n'avait pas de manifestations autres que l'anémie au cours la grossesse. Mais une nouvelle étude faite au Sri-Lanka trouvait que les patients β -thalassémiques hétérozygotes pouvaient avoir des symptômes typiques d'anémie (céphalée, asthénie, léthargie, intolérance à l'exercice), même si leur taux d'Hb restait dans les normes. De plus, les accès infectieux seraient aussi un peu plus fréquents. Une autre étude a suggéré que les hommes β -thalassémiques mineure semblent ont une fréquence d'accidents coronaires moindre pour une tranche d'âge donnée.

b. β -thalassémie majeure (TM) (maladie de Cooley)

La TM est marquée par une anémie sévère, diagnostiquée la plupart du temps entre 6 et 24 mois. Elle s'accompagne par une hépatosplénomégalie et un ictère. En cas de transfusion non faite, les complications vont vers un retard de croissance majeur et des déformations extrême des os longs et du crâne (FIGURE17) dû à l'augmentation réactionnelle massives de la moelle osseuse hématopoïétique. L'espérance de vie est donc moins de 20 ans. Normalement, ce tableau clinique typique de la maladie (FIGURE18) ne se voit de nos jours que dans les pays en voie de développement où les transfusions simples et régulières sont impossibles à assurer.



Figure 17: Déformation squelettique faciale typique du β -thalassémie majeure[28]



Figure 18: Tableau clinique typique de β -thalassémie majeure non transfusée.[21]

En France et dans les pays occidentaux, les enfants profitent d'un programme transfusionnel régulier, commencé prématurément et qui dure à vie, ce qui leur assure une croissance initialement normale. La morbidité et la mortalité de la maladie dépendent énormément de la surcharge en fer post-transfusionnelle. Si le traitement chélateur est commencé tôt, les complications cliniques de la surcharge en fer n'apparaîtront pas avant l'âge adulte et l'espérance de vie pourra dépasser donc 40 ans.

Les complications cardiaques sont la cause de mortalité la plus fréquente (presque 71 %) des patients TM (insuffisance cardiaque congestive, troubles du rythme ou mort subite). Malgré ça, la variation récente des chélateurs et la disponibilité des IRM cardiaque et hépatique pour évaluer la surcharge en fer permettent d'avoir une prise en charge plus rapide et une élévation de l'espérance de vie des malades.

L'ostéoporose est aussi une complication répandue qui touche 40 à 50 % des patients TM adultes. Elle se voit chez les deux sexes et, si elle est primordialement due aux troubles endocriniens, à l'hyperplasie médullaire et à l'hémochromatose osseuse, elle peut aussi apparaître malgré un traitement transfusionnel et chélateur optimal et une administration de calcium, vitamine D et des stéroïdes sexuels.

Le diagnostic biologique de la TM est relativement aisé : taux d'Hb < 5-7 g/dL avec absence ou quasi-absence d'HbA au bilan de l'hémoglobine. L'HbF devient donc la fraction majoritaire (taux > 90 %). Mais, en valeur absolue, son taux reste identique à celui d'une personne adulte non thalassémique, c'est-à-dire environ 2-3 g/dL. Au niveau génétique, la TM est typiquement l'expression d'un génotype β -globine de type β^0/β^0 pour lequel il n'y a donc plus aucune synthèse résiduelle de chaînes β . Mais des génotypes β^0/β^+ ou β^+/β^+ peuvent aussi donner un tableau clinique de TM.

c. β -thalassémie intermédiaire (TI)

Les TI se situent entre la forme majeure et la forme mineure, d'expression clinique très variable. Elles se déclarent après la deuxième année de vie. Certaines TI, nommées les thalassémies non-transfusion dépendantes (TNTD), sont bien tolérées et n'ont pas besoin de transfusions. D'autres sont plus graves

et exigent l'utilisation d'un programme transfusionnel systématique, mais d'instauration plus tardive que dans la TM. Contrairement aux TM où les transfusions régulières reposent la moelle et effacent l'érythropoïèse inefficace, l'aspect hémolytique est prédominant dans l'expression clinique des TNTD, ce qui donnent des complications thrombotiques très fréquentes et donc plus qu'une splénectomie a été réalisée. L'érythropoïèse inefficace donnent ensuite des taux sanguins diminués d'hepcidine, causant une hyper-absorption intestinale de fer et son libération du système réticulo-endothélial. En retour, on voit un épuisement en fer des macrophages et donc des ferritinémies relativement moins augmentée que chez les patients TM dont la ferritinémie est très représentative du niveau exact d'hémochromatose. L'autre grande différence entre l'hémochromatose des TI et celle des TM est qu'elle est principalement hépatique. Donc, la surcharge cardiaque et ses complications ne sont très fréquentes dans la TI, même si les patients ont une surcharge hépatique élevée.

Les patients atteints de TI ont une grande hétérogénéité clinique avec une anémie bénigne à modérée (taux d'Hb situé entre 7 et 10 g/dL). La nécessité de transfuser est instable et ne se manifeste, contrairement à la TM, qu'après l'âge de 4-5 ans. Les transfusions sont font occasionnellement, durant un accès d'anémie aiguë suite à une infection, une grossesse, une chirurgie, etc. Certaines TI peuvent, avec le temps, se transformer en TM (aggravation de l'anémie, déformations osseuses, hématopoïèse extra-médullaire) et alors devenir transfuso-dépendants. L'espérance de vie est mieux que dans la TM mais les malades non transfusés et prouvés atteints d'une TI modérée sont cependant à risque d'avoir plusieurs complications qui se manifestent à l'âge adulte :

hématopoïèse extra-médullaire (40 %) (Figure19), ostéoporose (30 %), thromboses (26 %), hypertension artérielle pulmonaire (HTAP ; 20 %), et hypogonadisme (20 %). L'atteinte cardiaque est aussi fortement présente due à l'HTAP alors que la cardiomyopathie secondaire à l'hémossidérose est moins fréquente.

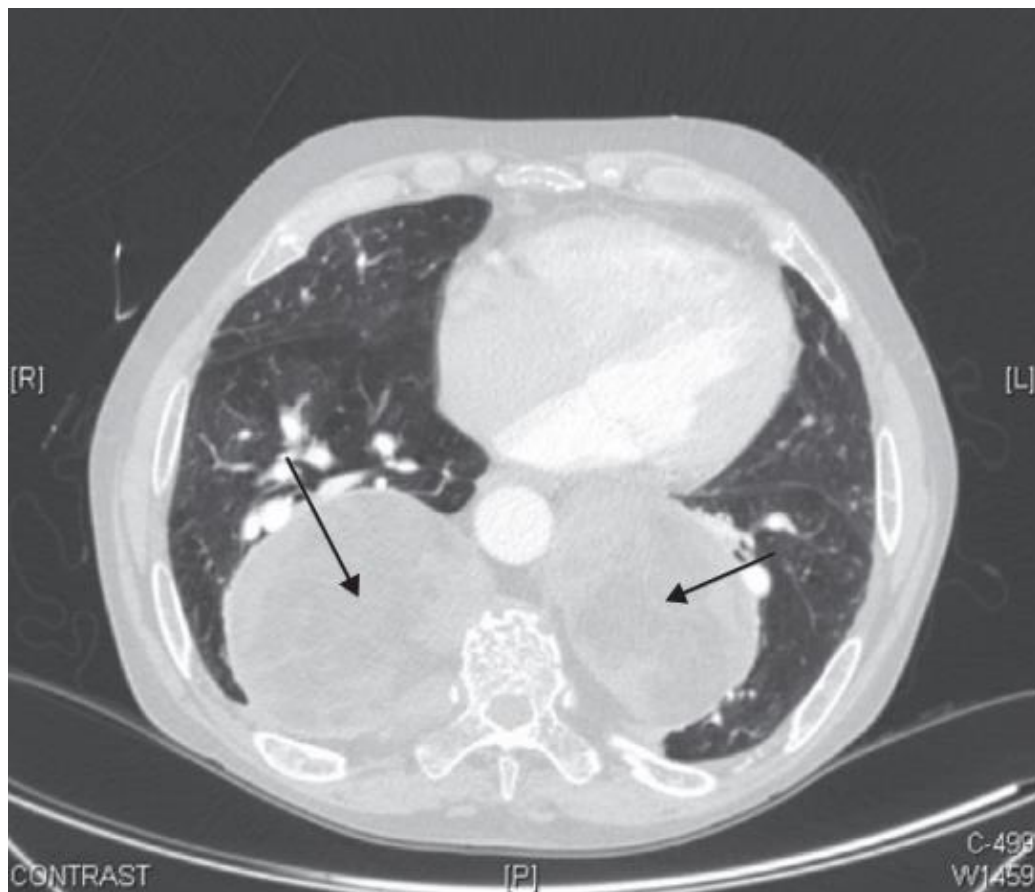


Figure 19: Masses paravertébrales d'érythropoïèse extramédullaire chez un patient β -thalassémique intermédiaire en train de devenir transfuso-dépendant[21]

Les complications thrombotiques veineuses dominent et concernent surtout les malades splénectomisés (22,5 % vs 3,5%). Mais, même en dehors de splénectomie, leur fréquence reste encore plus haute que dans la TM où elle ne dépasse pas 1 %. Les autres facteurs de risque étant l'âge et le taux d'Hb moyen qui dépasse 9 g/dl. Souvent, ces complications thrombotiques sont accompagnés par des accidents vasculaires cérébraux (5 à 9 %) et par des ischémies cérébrales (jusqu'à 60 % des cas) cliniquement silencieuses mais causant de plusieurs lésions minimales (< 0,5 cm) à l'IRM. Il a été aussi constaté qu'il y a un lien fort entre l'importance de la surcharge en fer et l'apparition de ces complications vasculo-cérébrales.

Une autre complication fréquente de la TI par rapport à la TM est l'HTAP. Elle est surtout la conséquence de la dépense de l'arginine et du captage du NO (puissant vasodilatateur de l'organisme) par l'Hb libre plasmatique relâchée par l'hémolyse chronique, tel que ce qui se passe dans la drépanocytose. Même si l'HTAP dans les TI n'est liée ni à une surcharge myocardique, ni à une dysfonction ventriculaire gauche, elle reste une étiologie majeure d'insuffisance cardiaque droite dans cette population.

Une étude faite récemment montre que l'ORF8 (*open Reading frame*) et les glycoprotéines de surface du nCoV peuvent se lier à la porphyrine pour former un complexe. Entre-temps, les protéines de l'ORF1ab, ORF10, et l'ORF3a peuvent attaquer l'hème (porphyrine), formé dans la mitochondrie, sur la chaîne 1-β de l'Hb pour dissocier le Fe²⁺ de l'hème. En outre, il a été révélé que le Favipiravir peut inhiber la liaison des protéines de l'enveloppe et de l'ORF7a à la porphyrine, donc prévenant le virus d'entrer à la cellule et d'attraper des porphyrines libres.

En plus, la β-thalassémie a une physiopathologie intéressante dans ce

contexte: les mutations causent une diminution voire une absence de synthèse des chaînes β alors que la synthèse des chaînes α reste normale. Cela résulte à un excès des chaînes α libres et un manque d'HbA. Soit ces chaînes α libres forment des tétramères 4- α instables, qui ensuite s'oxydent et se précipitent dans le cytoplasme erythroblastique (induisant la libération des radicaux oxygénés, l'oxydation des glycoprotéines de surface puis la dysérythropoïèse et l'hémolyse), soit elles sont protéolysées.

Dans ce contexte, il a été hypothétisé que les patients β -thalassémiques peuvent développer une immunité aux conséquences infectieuses du SARS-CoV-2 sur l'HB. Surtout que les chaînes β , cibles potentielles du virus, sont soit absentes, soit diminuées dans le sang.

Au niveau du diagnostic biologique, la TI doit être évoquée devant toute anémie microcytaire marquée qui s'accompagne d'une augmentation significative du taux d'HbF ($> 7-8\%$). Ce taux d'HbF est extrêmement variable d'un patient à l'autre en fonction de l'importance du déficit relatif en chaînes β -globine et il peut atteindre 60-70 %. Au niveau génétique, la TI est souvent l'expression clinique d'un génotype β -globine de type β^{+}/β^{+} ou β^{+}/β^{++} .

Les mutations β -thalassémiques dominantes à l'état hétérozygote donnent aussi souvent un tableau clinique de TI peu sévère.

E. Diagnostic[21], [25], [29], [30]

1. NFS

-Dans l' α -thalassémie silencieuse : L'hémogramme est normal (parfois une discrète microcytose).

-Dans l' α -thalassémie mineure : le taux d'Hb est normal voir peu diminué. Une microcytose existe avec un VGM de 55 à 65 fL. On a Souvent un aspect de pseudopolyglobulie microcytaire un peu hypochrome. Sur le frottis on remarque certaines hématies cibles, avec peu ou sans anisopoïkilocytose. La recherche de GR « en balle de golf » est positive pour quelques GR dans la forme - - / $\alpha\alpha$ et négative dans la forme - α / - α

-Dans l' HbH : on trouve chez 90 % des patients une anémie modérée (Hb entre 8 et 11 g /dL) et chez 10 % des patients une anémie très sévère (Hb entre 6 et 8 g/dL) avec une microcytose (VGM de 55 à 65 fL) et une hypochromie (CCMH entre 28 et 31 g/dL). Le Nombre de réticulocytes peut arriver jusqu'à 200 G/L. Sur le frottis on trouve une hypochromie, de nombreuses hématies en cible et une anisopoïkilocytose.

-Dans l'hydrops foetalis : on constate une anémie majeure, avec un taux d'Hb de 3 eà 8 g/dL, un VGM inférieure à 80 – 90 fL et une erythroblastose sanguine majeure supérieure à 100 / 100 leucocytes). Sur le frottis on trouve une anisopoïkilocytose majeure, des hématies cibles et une hypochromie

- Dans la β -thalassémie mineure : on remarque une anémie modérée ou absente (taux d'Hb entre 10 et 12 g/dL chez la femme et entre 12 et 15 g/dL chez l'homme), une microcytose (VGM de 60 à 70 fL) et un taux de Réticulocytes inférieur à 120 G/L. Parfois, il y a pseudo-polyglobulie (Nombre

des GR est de 5.5 à 6.5 T/L), appelée également micro polycythémie. Sur le frottis il y a quelques cellules cibles associées à quelques hématies en larme et quelques hématies ponctuées. L'anisopoïkilocytose est absente ou modérée. Parfois d'érythroblastes sont de 1 à 2%.

- **Dans la TI** : une anémie hypochrome microcytaire est présente (taux d'Hb de 7,5 à 12 g/dL, VGM de 60 à 70 fL et CCMH de 29 à 31 g/dL), avec un taux de réticulocytes inférieur à 120 G/L et une thrombopénie et neutropénie d'hypersplénisme dans certaines cas. Le résultat du frottis est similaire à celui de la β -thalassémie mineure

-**Dans la TM** : L'anémie est majeure (taux d'Hb est de 4 à 7 g/dL).Elle est principalement associée à la dysérythropoïèse mais s'y insèrent l'hémolyse et l'hypersplénisme avec hémodilution. La Microcytose (VGM de 60 à 70 fL) et l'Hypochromie (CCMH de 28 à 30 g/dL) sont aussi présentes avec un taux de réticulocytes normal ou à peine augmenté (entre 100 et 150 G/L) et une Erythroblastémie parfois supérieure à 100 % des leucocytes. Sur le frottis on trouve une poïkilocytose avec hématies en cible (très aplaties, de grande taille et très pâles, appelées aussi leptocytes) des hématies en larme (splénomégalie) et des hématies ponctuées (dysérythropoïèse). Le myélogramme montrerait une grande hyperplasie érythroblastique (60 à 90% d'érythroblastes), avec une dysérythropoïèse : l'existence d'une clarté au niveau du cytoplasme des érythroblastes, correspondant à la chaîne α précipitée qui motive l'apoptose. Les histiocytes macrophages sont abondants et surchargés en fer

2. Electrophorèse de l'hémoglobine(FIGURE20)

L'analyse de l'Hb se fait par 3 techniques (recommandations du réseau DHOS « pathologie héréditaire de l'érythrocyte ») : Quantification de l'Hb A2 par Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP) par échange de cations ou par électrophorèse capillaire, Focalisation isoélectrique ou Electrophorèse à pH alcalin ou acide et CHLP des chaînes de globine ou test d'Itano (pour les HbS et C).

-Dans l' α -thalassémie silencieuse : elle est normale chez l'adulte ; on peut mettre en évidence 1% d'Hb Bart's à la naissance (pas constant, mais utile pour le diagnostic de porteur silencieux)

-Dans l' α -thalassémie mineure : présence à la naissance jusqu'à 5-10 % d'Hb Bart's.

Elle est similaire a celle de l'adulte sain (parfois baisse de A2 : < 2%, et HbF normale)

-Dans l' HbH : Chez l'Adulte : l'HbA1 est entre 50 et 70 %, l'HbA2 est diminuée et l'HbH (β_4) est entre 5 et 30 %.

Chez le Nouveau-né : présence en plus d'Hb Bart's (γ_4) de 10 à 40 %

-Dans l'hydrops foetalis : Dans la phase foétale et à la naissance : absence d'HbA et d'HbF, existence d'Hb Bart's (γ_4) à 80 % ; HbH (β_4) = 10 %, et Hb Portland = 10 %.

-Dans la β -thalassémie mineure : l'HbF est entre 1 et 2 % et l'HbA2 est entre 3,5 et 7 %

- **Dans la TM** : pour la β^0 thalassémie: Hb A = 0 %, HbF = 90 - 95% et Hb A2 = 3.5 - 7 %.

Pour la β^+ thalassémie (et hétérozygote composite (β^0/β^+) : HbA = 5 - 45 %, HbF = 50 à 80 % et HbA2 = 3.5 - 7 %

[Elle doit être interprétée après l'élimination des étiologies acquises de l'élévation d'Hb A2 : hyperthyroïdie, prise d'antirétroviraux, carence B9/B12, pseudoxanthome élastique].

-**Dans la TI** : elle Se rapproche de celle des β^+ thalassémies

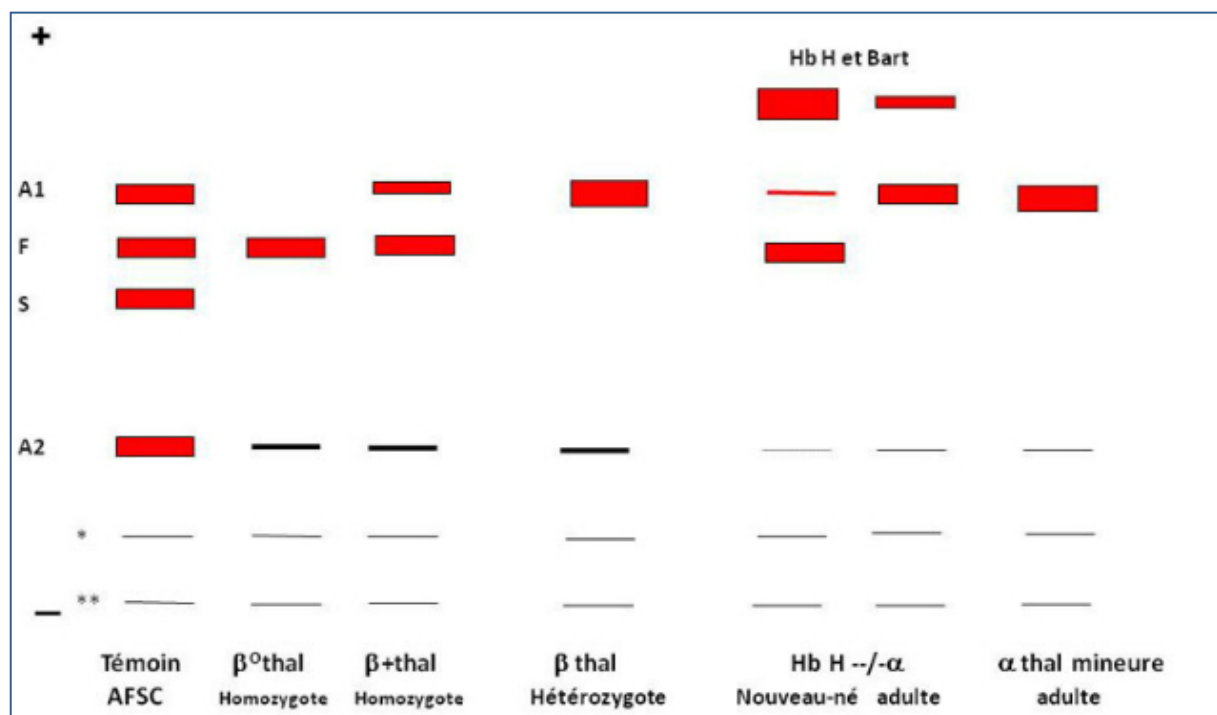


Figure 20: Electrophorèse de l'Hb en milieu alcalin au cours des syndromes thalassémiques[30]

3. Biologie moléculaire

Pour **les mutations ponctuelles**, on distingue schématiquement deux groupes de techniques : celles recherchant spécifiquement une mutation particulière comme la PCR-RFLP, l'ARMS-PCR, le FRET, l'HRM et le Snapshot. Et celles qui en détectent plusieurs simultanément comme les kits commerciaux d'hybridation reverse (ou Reverse dot blot) qui reposent sur le principe de l'hybridation spécifique sur bandelettes d'amplicons obtenus par une PCR Multiplex initiale et le séquençage du gène HBB selon la méthode de Sanger.

Pour **les délétions**, des méthodes maison de PCR semi-quantitative, ou de Quantitative multiplex polymerase chain reaction of short fluorescent (QMPSF) peuvent être utilisées en première intention. L'autre alternative est la MLPA avec un kit commercial (MRC Holland) mais s'avère néanmoins assez coûteuse.

4. Diagnostic prénatal

Si les conjoints présentent un risque de conception d'un nouveau-né atteint de TM ou d'une forme sévère d'alpha-thalassémie (risque d'hydrops fœtal ou si les parents ont eu un premier enfant atteint d'une forme sévère d'Hb H), on peut faire un diagnostic prénatal à chaque grossesse, dont le but est de prédire pendant la grossesse si le nouveau-né sera atteint ou non.

L'amniocentèse permet d'obtenir des cellules flottant dans le liquide amniotique afin de rechercher l'anomalie génétique ou enzymatique causant la maladie. Le prélèvement se réalise à l'aide d'une seringue sous contrôle échographique. Cet examen est proposé vers la 15^e semaine d'aménorrhée.

Le prélèvement des villosités choriales se fait à travers la paroi abdominale. Il permet d'avoir, plus tôt pendant la grossesse, une très petite partie du trophoblaste en dehors de l'enveloppe où le fœtus se développe. Le test se fait normalement entre la 11^{ème} et la 12^{ème} semaine d'aménorrhée.

Ces prélèvements ont un risque faible de causer une fausse couche, différent selon le type de la technique de prélèvement, qu'il convient d'avoir auparavant une consultation de génétique. Le résultat nécessite une à deux semaines pour être connu. Si le fœtus est porteur de la forme sévère de la maladie, les parents ont le choix de demander une interruption médicale de grossesse.



Partie 2 : Particularités transfusionnelles lors des hémoglobinopathies

I. GENERALITES SUR LA TRANSFUSION SANGUINE(TS)

A. Définition de la TS[31]

La transfusion sanguine est une discipline médicale dont la particularité est de traiter « l'homme par l'homme » et, par nécessité, une activité médicotechnique requérant de hauts niveaux technologiques. Elle consiste à administrer un des composants du sang (globules rouges, plaquettes, granulocytes, plasma), appelé « produit sanguin labile » (PSL), provenant d'un ou de plusieurs sujets sains, appelés « donneurs », à un ou plusieurs sujets malades, appelés « receveurs ». Le sang d'un seul donneur peut ainsi être utilisé pour plusieurs receveurs. La TS regroupe les étapes suivantes:

- don du sang
- transformation du sang
- sa conservation
- sa réinjection

Don de l'homme sain à l'homme malade, le produit sanguin ne peut pas être considéré comme un médicament ordinaire : ce serait une erreur scientifique, médicale et éthique, car il s'agit de produits dont les risques sont spécifiquement liés à leur origine humaine. L'éthique de la transfusion sanguine comporte trois aspects essentiels :

- Le don est bénévole, volontaire et anonyme.
- Aucun profit n'est possible.
- Le sang et ses dérivés doivent être gratuits pour le malade.

B. Bases immunologiques de la transfusion

Il est primordial d'avoir une compatibilité immunologique presque totale entre le produit venant du donneur et le receveur pour que les protéines de la transfusion soient effectives et restent tolérées.

1. Polymorphisme[31]

Les sciences de la vie ont longtemps retenu des dimensions morphologiques en définissant des types. La description des sciences pour le polymorphisme était générale. Après, cette description est changée vers la sélectivité, en considérant des facteurs encore plus individualisables. L'arrivée de la biologie a confirmé la quantification des variantes et a élargi la notion de polymorphisme. Malgré les multiples complexités, l'espèce est vue comme l'unité de base dans la vie. De nos jours, on a arrivé à détecter 1 500 000 espèces animales, et une espèce n'est pas homogène ; les individus qui la forment varient entre eux par la quantité des caractéristiques et d'aspects : c'est ça le polymorphisme. Il se traduit par la différence de chaque individu de l'autre.

2. Groupes sanguins[31], [32]

Un groupe sanguin est l'ensemble des composantes qui définit, personnalise et rassemble une personne dans une population, selon des caractéristiques générales. Il est défini comme la totalité d'antigènes allotypiques, génétiquement aboutis et précisés et autonomes chacun des autres, situés dans la surface des GR, des polynucléaires, des lymphocytes, des monocytes et des plaquettes. Maintenant, on a pu trouver 29 groupes sanguins des GR (ABO, MNS, P , Rh, Lutheran, Kell, Duffy, Diego, Yt, Xg, Scianna, Dombrock, Colton, Landsteiner-Wiener, Chido/Rodgers, H, Kx, Gerbich,

Cromer, Knops, Indian, OK, RAPH, JMH, I, GLOB, GIL, RHAG), les plus importants étant ABO, MN , P et Rh.

Ces groupes contiennent un ensemble des anticorps. Ces derniers, lors d'une « incompatibilité », vont se fixer sur ses antigènes situés sur la membrane du globule rouge, causant une hémolyse intra- ou extravasculaire. Les Ac responsables sont :

- Ac naturels réguliers appartenant au système ABO, toujours présents en l'absence de l'antigène correspondant
- Ac naturels irréguliers, surtout les Ac anti-Lewis, présents sans allo-immunisation préalable évidente (ils sont peu fréquents, mais justifient la RAI, malgré l'absence d'historique transfusionnel et/ou obstétrical)
- Ac immuns, résultat d'une allo-immunisation à multiples Ag administrés soit par voie transfusionnelle, soit par voie transplacentaire chez la femme enceinte, citant les anticorps anti-Rh (D), anti-c, anti-K, anti-Fya, anti-Jka...

a. Système ABO[31], [32]

Le système ABO est le premier des systèmes de groupes sanguins qui a été découvert par Karl Landsteiner en 1900. Ce système a quatre présentations antigéniques : A, B, AB ou O (absence d'Ag).

Le groupe est en fait le reflet de l'expression des gènes, ce qui s'appelle également phénotype. Le phénotype ABO d'un individu naît de la conjonction de deux gènes allèles (les allèles sont des formes différentes d'un même gène). Ainsi, pour les gènes du locus ABO, trois allèles sont identifiés : A, B ou O. Les allèles A et B sont dits Co-dominants, car ils peuvent s'exprimer simultanément si l'un et l'autre sont présents. L'allèle O correspond à l'absence d'antigène A ou B (tableau 7).

Phénotype	Génotype	Antigène(s)	Anticorps plasmatique(s)
A	<i>AA</i> ou <i>AO</i>	A	Anti-B
B	<i>BB</i> ou <i>BO</i>	B	Anti-A
O	<i>OO</i>	O	Anti-A et anti-B
AB	<i>AB</i>	A et B	Néant

Tableau VII: Système ABO : phénotypes, génotypes et anticorps[32]

Le système ABO constitue une barrière naturelle essentielle à la transfusion sanguine, en ce sens qu'il est indispensable de respecter les compatibilités entre individus. En effet, chaque sujet possède de manière constante, dans son sérum, les anticorps dirigés contre l'antigène qu'il ne possède pas sur les globules rouges :

- un sujet de groupe A possède des anticorps anti-B ;
- un sujet de groupe B possède des anticorps anti-A ;
- un sujet AB ne possède aucun de ces anticorps ;
- un sujet de groupe O présente à la fois des anticorps anti-A et anti-B.

Sur le plan transfusionnel, un sujet de groupe A peut recevoir du sang A ou du sang O, mais ne pourra pas tolérer du sang B ou du sang AB, car les anticorps anti-B de cet individu se fixeraient sur les hématies transfusées, entraînant leur destruction.

Il existe enfin d'exceptionnels sujets n'étant ni A, ni B, ni AB, ni O, et dont le groupe sanguin est dénommé Bombay ou Oh. Ces sujets, dépourvus d'antigène H (normalement présents à la surface des GR du sujet), produisent un puissant anticorps naturel régulier anti-H, très dangereux en transfusion.

Il est primordial de suivre la compatibilité transfusionnelle concernant le système ABO. Ce qui doit être pris en considération est l'Ac du receveur. Généralement, la transfuser doit se faire en prenant en compte les isogroupes : A pour A, O pour O... (phénoïdentité). Sinon on respectera la phéno-compatibilité (FIGURE 21) des GR: donneur O pour receveur A, B ou AB, donneur A pour receveurs AB... En cas d'absence de compatibilité ABO classique, par erreur pendant la transfusion, les Ac anti-A et antiB vont induire l'hémolyse des GR du sang transfusé.

Généralement, les Ac présents dans le sang du receveur, se lient aux GR du sang transfusé ayant l'Ag compatible, entraînant une destruction intravasculaire brutale de ces GR, avec propagation de leurs contenus dans la circulation sanguine. Cet accident peut causer une atteinte rénale par blocage des membranes des hématies détruites dans le rein et d'une activation des processus de la coagulation.

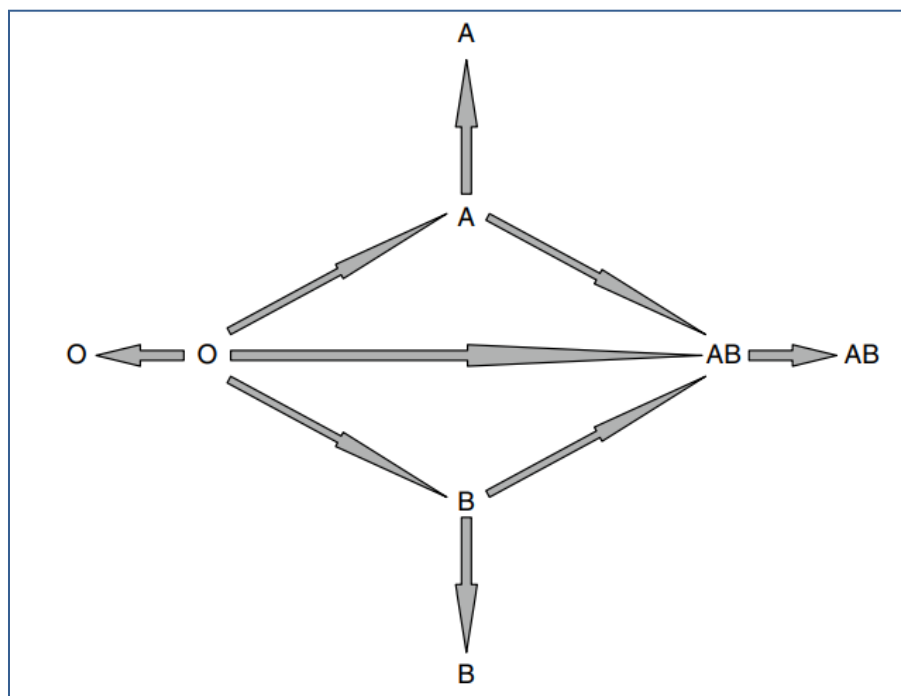


Figure 21: Schéma des règles de compatibilité ABO[31]

b. Système Rh[31], [32]

Le système Rh représente une belle illustration du polymorphisme. Il joue un rôle fondamental, du fait de l'immunogénicité importante de ses antigènes, notamment celle de l'antigène D. C'est un système hautement complexe comportant 50 antigènes à ce jour. Néanmoins, la connaissance de ses cinq antigènes principaux D, C, E, c, e (respectivement RH1, RH2, RH3, RH4, RH5 selon la nomenclature internationale) suffit à la pratique courante (Tableau 8). L'antigène D, codé par un premier locus RHD, définit le phénotype sanguin « Rh positif ». L'absence d'antigène D, qui correspond à une délétion dans ce locus chez les sujets caucasiens, définit le phénotype « Rh négatif ». Cependant, par commodité, l'absence d'allèle D a été désignée par la lettre d. Les sujets « Rh négatif » sont donc homozygotes pour la délétion du locus RHD, ce que, par convention, l'on note « dd » et qui correspond à une absence totale de la protéine RHD

Nomenclature de Fischer	Nomenclature internationale
D	RH1
C	RH2
E	RH3
c	RH4
e	RH5

Tableau VIII: Nomenclature des antigènes du système Rh[32]

Les antigènes C/c, E/e sont portés par une même molécule, la protéine RHCE, codée par un deuxième locus dénommé RHCE. Les polymorphismes C/c et E/e correspondent à des mutations ponctuelles du gène RHCE. Le groupage Rh standard comporte la détermination de la présence de l'antigène D et aboutit à deux phénotypes possibles : Rh⁺ (D⁺) et Rh⁻ (D⁻), définis par la présence ou l'absence de cet antigène. Selon la nomenclature internationale, la présence ou l'absence d'antigène D est respectivement notée « RH : 1 » ou « RH : -1 » sur la carte de groupe sanguin. Il en va de même pour tous les autres antigènes. Ainsi, le phénotype Rh négatif classique, correspondant au phénotype D-C-E-c⁺e⁺ en nomenclature usuelle, sera noté « RH : -1, -2, -3, 4, 5 » en nomenclature internationale.

Il est primordial de suivre la compatibilité transfusionnelle concernant le système Rh:

- La compatibilité pour l'Ag D, trop immunisant, est obligatoire pendant

chaque transfusion de CGR. Cela veut dire que les patients Rh- nécessitent d'avoir des transfusions de CGR à Rh autre que positif. Donc en cas des urgences vitales chez un malade à groupe non connu, il faut transfuser des CGR O Rh-. Cette attitude, parfaitement justifiée dans le cadre de l'urgence vitale, ne doit pas être indûment étendue, à cause du risque constant de pénurie de sang Rh négatif. En outre, les hématies Rh négatif sont le plus souvent D-C-E-c+ e+ et peuvent, de ce fait, créer la libération des Ac anti-c ou anti-e dans le sang des sujets dépourvus de l'antigène correspondant, voire un accident hémolytique si le sujet présente déjà cet anticorps

- la transfusion doit être faite par des CGR bénéficiant d'une qualification « phénotypé Rh-K » pour éviter les risques d'immunisation contre les Ag C, E, c, e

- Si une transfusion, par erreur, de CGR ou de produit qui contient des plaquettes non compatibles appartenant à un volontaire Rh positif à un receveur Rh négatif, l'administration rapide d'une dose exacte d'Ig anti-D doit être faite pour éviter l'apparition d'une immunisation primaire.

Exemple de polymorphisme, le système RH est également un témoin de l'évolution anthropologique des espèces et, plus particulièrement, une image des relations évolutives entre l'homme et les primates non hominiens (chimpanzé, gorille, orang-outang).

c. Système Kell[32]

Le système Kell comporte deux antigènes principaux K et k, dénommés KEL1 et KEL2 selon la nomenclature internationale. En France, 91 % des individus sont K négatif. Seuls 2 sujets sur 1 000 sont « k négatifs », ce qui fait du phénotype k négatif un groupe sanguin rare selon la réglementation française (prévalence inférieure à 4 sur 1 000, cf. infra). Seul l'antigène K est très

immunogène, et les anticorps anti-K sont des anticorps immuns irréguliers pouvant être impliqués dans des MHNN graves et des accidents transfusionnels. On évite l'immunisation anti-K en transfusant des CGR bénéficiant d'une qualification « phénotypé Rh-K ». Pour la transfusion sanguine, la prévention de l'allo-immunisation repose donc sur l'injection de CGR K négatifs aux sujets K négatif.

d. Système Duffy[32]

C'est un système de groupe sanguin biallélique, avec deux antigènes communs, Fya et Fyb, et un anticorps assez fréquent, l'anti-Fya. Ce dernier est un alloanticorps immunitaire irrégulier actif à 37 °C, qui peut être responsable de graves accidents hémolytiques de transfusion et de MHNN. La prévention de l'allo-immunisation est indiquée chez les patients soumis à des transfusions érythrocytaires itératives. Chez les patients allo-immunisés, les CGR injectés doivent impérativement être phénotypiquement compatibles. Il existe d'exceptionnels sujets caucasiens ne présentant ni l'antigène Fya ni l'antigène Fyb, ils sont alors dépourvus d'un antigène public dénommé Fy3.

e. Système Kidd[32]

Le système Kidd est un système biallélique, avec deux antigènes communs, Jka et Jkb. L'antigène Jka est plus immunogène que Jkb. L'anticorps anti-Jka, particulièrement dangereux, présente la particularité d'être fréquemment sous le seuil de détection des techniques de recherche d'anticorps irréguliers. Il peut cependant être rapidement réactivé et induire des réactions hémolytiques retardées sévères. Il existe d'exceptionnels sujets ne présentant ni l'antigène Jka ni l'antigène Jkb, ils sont alors dépourvus d'un antigène public dénommé Jk3. De tels sujets peuvent développer un anticorps anti-Jk3, ce qui représente une situation délicate, du fait de l'extrême rareté du phénotype Jk.

f. Système MNS[32]

C'est un système complexe comportant 46 antigènes. Les quatre principaux, dans la pratique courante, sont M, N, S et s, respectivement dénommés MNS1, MNS2, MNS3 et MNS4 dans la nomenclature internationale. Les antigènes S et s sont importants pour la transfusion de globules rouges. L'anti-S est cependant beaucoup plus fréquent que l'anti-s. Certains sujets sont dépourvus d'un antigène public dénommé U (MNS5) et peuvent développer un anticorps anti-U. Le sang de groupe U est l'une des spécificités rares les plus demandées pour la transfusion de malades drépanocytaires présentant un tel phénotype.

C. Composants sanguins à usage thérapeutique

Le don de sang total est un prélèvement de sang veineux qui permet la préparation d'un CGR, d'une unité de plasma de l'ordre de 280 ml, et d'un concentré standard de plaquettes contenant environ $0,8 \times 10^{11}$ plaquettes. Les PSL sont des produits d'extraction directe des dons de sang. Il faut différencier les produits cellulaires (concentrés de globules rouges, concentrés de plaquettes, concentrés de granulocytes pour ne citer que les plus fréquents), dont la conservation est limitée par la capacité de conserver les fonctions physiologiques des cellules qui les composent et les produits plasmatiques séparés en deux groupes : les plasmas frais congelés déleucocytés destinés à être injectés directement au patient, et les plasmas pour fractionnement, véritable matière première vouée à l'industrie pharmaceutique.[31]

La technique d'aphérèse permet le prélèvement d'un composant sanguin (aphérèse « simple ») ou de plusieurs composants sanguins (aphérèse « combinée »). Cette technique utilise un automate de prélèvement permettant la séparation des composants sanguins dès le prélèvement et le recueil d'un volume souvent plus élevé qu'à partir d'un simple don de sang total. Elle permet ainsi de prélever le plasma supplémentaire nécessaire au fractionnement des protéines plasmatiques et des produits cellulaires provenant d'un seul donneur, sélectionné selon sa compatibilité avec les besoins d'un receveur.[32]

1. Les concentrés de globules rouges (CGR)[31], [33]

Le CGR homologue est une suspension de GR reçu soit du sang total dépourvu de plasma, soit par aphérèse. Sa conservation se fait dans une température entre 2 et 6 °C. Normalement, Les CGR sont déleucocytés (CGRD). Ils ont une réserve de 10^6 de leucocytes résiduels.

Dénomination abrégée	Taux minimum d'hémoglobine	Durée de conservation		Particularités
Concentré de globules rouges de base				
CGRD SAGM	UA : 40 g	42 jours		Le volume moyen est d'environ 280 mL Le SAGM est une solution de conservation en phase liquide
	UE : entre 22 et 40 g	42 jours		
Transformations du CGRD				
CGRD irradié	Valeurs identiques à celles du produit d'origine	Choix des CGR : ≤ 28 jrs Délai de péremption : ≤ 14 jrs (sans dépasser le délai de 28 jrs) En cas de transfusion foetale : – choix des CGR : ≤ 5 jrs – délai de péremption : ≤ 24 heures En cas d'exsanguino-transfusion et de transfusion massive chez le nouveau-né : – choix des CGR : ≤ 5 jrs – délai de péremption : ≤ 48 heures		L'irradiation consiste à exposer le CGRD à une source de rayonnements ionisants afin d'inactiver les lymphocytes T responsables de la réaction du greffon contre l'hôte
CGRD pédiatrique	Fonction du volume	42 jours		Transformation par division aseptique d'un CGRD UA en plusieurs unités pédiatriques
CGRD déplasmatisé	UA : ≥ 35 g UE : entre 20 et 35 g	24 heures en circuit ouvert	10 jours si déplasmatisation par un système automatisé et ajout d'une solution de conservation	Transformation consistant à éliminer aseptiquement la majeure partie du plasma La quantité résiduelle totale de protéines est $\leq 0,5$ g par poche
CGRD réduit de volume	40 g	24 heures		Transformation consistant à éliminer aseptiquement une partie du milieu de suspension
CGRD cryoconservé décongelé	≥ 35 g	Sous forme congelée : – 4 mois si température ≤ -30 °C – ≤ 10 ans si température ≤ -60 °C Sous forme décongelée : – 24 heures si décongélation sans système clos, – 7 jours si utilisation d'un système automatisé en système clos et ajout d'une solution de conservation		Transformation consistant à congeler avec ajout d'un cryoprotecteur, conserver et décongeler aseptiquement un CGRD. La phase de décongélation nécessite une étape de déglycérolisation, suivie d'un lavage des hématies et ajout d'une solution de conservation
Sang reconstitué	Valeur identique à celle du produit d'origine	6 heures		Transformation consistant à mélanger aseptiquement un CGRD soit avec une solution d'albumine proche de la concentration physiologique, soit avec un plasma thérapeutique en fonction de l'indication clinique. Il est préparé dans un contenant clos stérile

CGRD : concentrés de globules rouges déleucocytés ; **SAGM** : saline, adénine, glucose, mannitol

Tableau IX: Les concentrés de globules rouges [33]

Ces CGR peuvent bénéficier de qualifications et transformations particulières parmi lesquelles les plus fréquentes sont : Concentré de globules rouges déleucocyté (CGRD) phénotypé, congelé, déplasmatisé, irradié, « CMV négatif », avec réduction de volume et préparation pédiatrique

Les CGR sont indiqués surtout dans les anémies aiguës de l'adulte par hémorragies. Le seuil transfusionnel, à adapter en fonction de la physiopathologie du patient, est situé à 7 g/dl Hb chez les patients sans antécédent particulier, à 10 g/dL d'hémoglobine lors d'insuffisances coronaires ou cardiaques avérées, le seuil de 8-9 g/dL concernant les patients avec antécédents cardio-vasculaires. En pratique, l'intensité de l'anémie et la tolérance clinique sont les éléments majeurs qui guident les indications de la transfusion de CGR. En dehors du contexte hémorragique ou chirurgical, le traitement d'une anémie exige avant tout de connaître son étiologie : si la transfusion peut constituer le traitement initial, voire d'urgence, elle ne doit en aucun cas se substituer à un traitement spécifique. En outre, elle ne doit, sauf intolérance clinique de l'anémie, s'appliquer qu'après avoir effectué les examens nécessaires au diagnostic étiologique dont les résultats sont souvent modifiés par la transfusion.

3. Les concentrés de plaquettes (CP)[31], [33]

Tous les CP sont déleucocytés, contenant moins de 10^6 des leucocytes résiduels. Leur conservation se fait dans une température entre 20 et 24 °C avec des mouvements modérés et permanents. Ils ont un aspect d'un liquide moiré, sans hémolyse notable. Ils se présentent sous deux formes principales selon les modalités du prélèvement:

- Le concentré de plaquettes d'aphérèse (CPAD), reçu par aphérèse de la part d'un seul donneur ;
- Le mélange de concentrés de plaquettes (MCP) venant du sang total de 5 différents donneurs avec le même groupe ABO.

Les indications sont soit prophylactiques (lors, par exemple, des thrombopénies liées aux thérapeutiques cytostatiques, des transfusions massives, etc.), soit thérapeutiques devant la survenue de complications.

La posologie est, de façon assez consensuelle, de $0,5$ à $0,7 \times 10^{11}$ plaquettes pour 7 kg de poids chez le patient adulte et de $0,5 \times 10^{11}$ plaquettes pour 5 à 7 kg chez l'enfant, de telle sorte que l'ordonnance de plaquettes doit impérativement comporter, outre les données d'identité et de groupes sanguins, la numération plaquettaire et le poids du patient pour faire une délivrance adaptée. Un autre élément à prendre en compte sur le plan qualitatif est l'âge des concentrés globulaires au moment de la distribution (temps compris entre collecte et distribution).

Dans le cadre d'un geste chirurgical, il est couramment admis qu'il n'existe pas de risque particulier pour une thrombopénie isolée de 100 g/L ; un objectif de 50 g/L est conseillé pour les actes chirurgicaux, en dehors de la neurochirurgie et de la chirurgie ophtalmologique où des seuils de 80 à 100 g/L sont habituellement respectés.

4. Les plasmas thérapeutiques[31], [33]

Les plasmas thérapeutiques répondent pour l'essentiel aux besoins d'apporter au malade l'ensemble des facteurs de la coagulation et de la fibrinolyse, dans un équilibre aussi proche que possible du plasma natif (Tableau10). La totalité des PFC est (Tableau11) :

- Déleucocyté, avec une réserve inférieure à 10^4 /L des leucocytes résiduels;
- sécurisé vis-à-vis des agents pathogènes transmissibles par transfusion selon deux moyens : soit par quarantaine, soit par traitement physico-chimique ;
- après décongélation, un plasma thérapeutique contient au minimum un taux de facteur VIII de 0,5 UI/mL pour le PFC-IA (fibrinogène ≥ 2 g/L) et 0,7 UI/mL pour le PFC-Se et a un aspect limpide à minimalement trouble sans hémolyse visible.

Les plasmas thérapeutiques se conservent à une température contrôlée ≤ -25 °C. Ils sont délivrés sous forme décongelée (décongélation maîtrisée à 37 °C en moins d'une $\frac{1}{2}$ H concernant les volumes ≤ 400 mL, 40min concernant les volumes entre 400 et 600mL, 50min concernant les volumes ≥ 600 mL), conservés à température ambiante et doivent être transfusés à réception dans le service au plus tard dans les 6 heures suivant la fin de la décongélation.

Dénomination	Procédé de fabrication	Volume (mL)	Durée de conservation	Particularités
Plasma frais congelé traité pour atténuation d'agents pathogènes par amotosalen (PFC-IA)	• Préparé à partir d'un plasma issu d'aphérèse ou de sang total (ST) • Sécurisation par méthode amotosalen	≥ 200	1 an	• Le volume moyen est d'environ 215 mL (aphérèse) ou 205 mL (ST) • L'amotosalen est un agent intercalant pour l'ADN et l'ARN bloquant après illumination la réplication des agents pathogènes éventuels
Plasma frais congelé sécurisé homologue (PFC-Se)	• Préparé à partir d'un plasma issu d'aphérèse ou de sang total • Plasma d'un seul donneur sécurisé : – par une mise en quarantaine ≥ 60 jours – libération après conformité des examens biologiques obligatoires	≥ 200	1 an	• Le volume moyen est d'environ 260 mL (aphérèse) ou 280 mL (ST) • Le second prélèvement du donneur pour bilan biologique est réalisé au-delà de 60 jours et en cas de conformité « libère » le don en quarantaine
Mélange de plasmas frais congelés sécurisés homologues issus de dons (MPFC-IA ou MPFCAD-Se)	Transformation faite à l'EFS avant délivrance consistant à regrouper dans une seule poche plusieurs (12 au maximum) PFC décongelés de même groupe ABO et ayant subi le même traitement de sécurisation	Minimum 400	Utilisation immédiate	---

PFC : plasma frais congelé ; IA : traité par amotosalen ; Se : sécurisé homologue ; MPFC : mélange de plasmas frais congelés.

Tableau X: Les différents types des plasmas thérapeutiques[33]

	Fibrino-gène (g/L)	Facteur V (UI/mL)	Facteur VIII (UI/mL)	Facteur XI (UI/mL)	Protéine C (UI/mL)	Protéine S (UI /mL)	AT III (UI/mL)	ALFA2 anti-plasmine (UI/mL)	ADAMTS 13 (UI/mL)
PFC-Se	2,8 (2,1-4,1)	1,0 à 1,1 (0,5-1,5)	0,9 à 1,1 (0,4-2,0)	0,9 à 1 (0,4-1,5)	1,1 à 1,2 (0,7-1,7)	1,3 à 1,4 (0,6-2,9)	1,0 (0,8-1,2)	1,0 (0,8-1,3)	1,1 ± 0,2
PDC-IA	2,7 (1,4-4,4)	1,0 (0,7-1,5)	0,8 (0,3-1,2)	0,6 (0,4-0,9)	0,9 (0,6-1,2)	1,0 (0,6-1,8)	1,0 (0,7-1,2)	0,8 (0,6-1,9)	1,1 ± 0,2

Tableau XI: Principales caractéristiques des plasmas thérapeutiques[33]

Les principales indications des différentes formes de plasma frais se résument dans trois grands domaines pathologiques :

- coagulopathies graves de consommation avec effondrement du taux de tous les facteurs de la coagulation (Coagulation intravasculaire disséminée, insuffisance hépatocellulaire, Purpura thrombotique thrombocytopénique)
- hémorragies aiguës et transfusion massive avec déficit global des facteurs de coagulation (fibrinogène < 1 g/L avec un taux de plaquettes < 50 G/L, Taux de Prothrombine < 40%, temps de céphaline activée > 1,5 à 1,8 fois le témoin)
- déficit rare en facteur de coagulation, lorsque la fraction coagulante spécifique n'est pas disponible

La posologie habituellement utilisée dans ce contexte est de 10 à 15 mL/kg.

D. Effets secondaires de la transfusion

Les trois types de risques majeurs de la transfusion sanguine sont : le risque infectieux par la transmission de germes, le risque de surcharge par un apport excessif de substances soit présentes dans la solution de prélèvement du sang, soit résultant du métabolisme des cellules durant leur conservation et le risque immunologique.

1. Risques infectieux

Malgré les progrès scientifiques accomplis durant les deux dernières décennies dans le domaine du dépistage des agents infectieux, le risque de transmettre ces agents par transfusion de sang ou de dérivés sanguins ne pourra jamais être nul. Les maladies transmissibles par transfusion peuvent être dues à :

- des virus : virus des hépatites B (VHB) et C (VHC), virus de l'immunodéficience humaine (VIH), virus des leucémies et lymphomes T humains (HTLV) pour ne citer que les quatre virus transfusionnels majeurs ;
- des parasites (*Plasmodium falciparum*, vecteur du paludisme ; *T. Cruzi*, vecteur de la maladie de Chagas) ;
- des bactéries (*Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus cereus*, *Klebsiella oxytoca*, etc.).

a. Virus transmissibles par transfusion[31]

Tous les virus pouvant infecter l'homme sont théoriquement susceptibles d'être transmis par voie sanguine dès que ceux-ci sont présents dans le sang. Les virus sont présents dans le sang sous deux formes (qui, dans certains cas, peuvent être associées) :

- libre dans le plasma :
 - soit sous la forme d'une virémie prolongée ou chronique, et ce en l'absence de signes cliniques : le risque de transmission par transfusion devient alors notable. C'est le cas des virus des hépatites B et C et du VIH ;
 - soit sous la forme d'une virémie de courte durée qui peut précéder les signes cliniques : le risque de transmission par transfusion est alors très faible. C'est le cas du virus de l'hépatite A ou du parvovirus B19 ;
- dans les cellules sanguines, en particulier les leucocytes, comme dans l'infection par le cytomégalovirus (CMV) ou par les virus HTLV-I et HTLV-II.

i. Virus de l'hépatite B (VHB)

Le VHB a été responsable d'un grand nombre d'hépatites post-transfusionnelles avant qu'une sérologie permettant d'écarter du don du sang les porteurs chroniques de ce virus ait été mise au point. Ceci a été possible à la suite de la découverte de l'antigène HBs (Ag HBs) en 1965 et du lien établi entre cet antigène et le VHB en 1969. La gravité de l'infection par le VHB est liée au fait qu'il existe une probabilité, d'environ 5 % chez l'adulte immunocompétent et de l'ordre de 90 % chez l'enfant contaminé par sa mère ou dans la petite enfance, de développer une infection chronique dont le risque évolutif est le carcinome hépatocellulaire sur cirrhose

Les modes de contamination sont la voie sanguine (transfusion avant le dépistage des marqueurs spécifiques, toxicomanie par voie IV, contamination parentérale avec du matériel souillé, blessure accidentelle exposant au sang), la transmission sexuelle (homosexuelle ou hétérosexuelle), la transmission verticale de la mère à l'enfant lors de l'accouchement

Le diagnostic biologique est basé surtout sur la présence de l'antigène HBs avec l'Ac anti-HBc dans le sang du donneur. Le dépistage systématique de l'antigène HBs dans les dons de sang est obligatoire en France depuis 1971. Celui de l'Ac anti-HBc a été systématisé en 1988 afin de réduire l'impact transfusionnel des hépatites identifiées à l'époque comme « non-A non-B », lesquelles pouvaient être épidémiologiquement associées à l'infection par le VHB. L'ADN du virus détecté par des méthodes moléculaires peut également, dans certaines situations, faire partie des examens biologiques réalisés, en particulier dans les DOM depuis 2005.

Le virus étant présent dans le plasma, la plupart des produits dérivés du plasma issus d'un donneur porteur d'Ag HBs seraient contaminants si des procédés d'inactivation virale n'étaient pas systématiquement utilisés lors de la préparation de ces produits

ii. Virus de l'hépatite C (VHC)

Dès 1973, il fut reconnu que tous les cas d'hépatites post-transfusionnelles ne pouvaient pas être imputés au VHB ou à un moindre degré au VHA. Cet important problème de santé publique avait conduit certains pays à utiliser des tests indirects pour tenter de réduire l'incidence de ces hépatites, comme l'exclusion des donneurs de sang ayant un taux élevé des ALAT et/ou possédant l'Ac anti-HBc.

Après de longues années de recherche, la caractérisation du VHC fut obtenue par une approche de biologie moléculaire, et des tests de dépistage des Ac anti-VHC ont été mis au point. Grâce à ces tests, plus de 80 % des hépatites chroniques « non-A non-B » avaient trouvé une étiologie.

L'obligation pour les pays industrialisés d'ajouter à leur batterie de tests la détection des Ac anti-VHC sur tous les dons de sang a été instituée au début des années. Par ailleurs, depuis juillet 2001, le dépistage du génome du VHC par biologie moléculaire a été instauré en France dans la qualification biologique des dons.

iii. Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Il existe une variabilité génétique des VIH, en particulier du VIH-1, pour lequel ont été identifiés trois groupes : le groupe Majeur (M) inclut la quasi-totalité des souches répertoriées. Ce groupe est lui-même subdivisé en neuf

sous-types (A à I) ; le groupe Outlier (O) rassemble un nombre limité de souches très éloignées de celles du groupe M et le groupe N qui regroupe quelques isolats d'origine africaine. Le VIH se transmet par voie parentérale (toxicomanie et transfusion des PSL avant le dépistage systématique des Ac anti-VIH et de l'ARN du VIH-1), piqûre accidentelle, voie sexuelle, transmission verticale de la mère à l'enfant

Cinq marqueurs peuvent être utilisés pour le diagnostic d'une infection par le VIH : l'ARN viral plasmatique, l'antigène p24 (protéine de la capsid virale), les anticorps anti-VIH, l'ADN proviral et l'isolement du virus. L'ARN viral plasmatique est le marqueur détectable le plus précocement lors de la primo-infection : en moyenne 10 jours après le contag. L'antigène p24 est détectable dans le sérum ou le plasma entre le 12^e et le 26^e jour après le contag. La détection des anticorps anti-VIH-1 est possible après le contag dans un délai compris entre le 20^e et le 45^e jour. La recherche de l'ADN proviral du VIH-1 ou du VIH-2 dans le réservoir cellulaire repose sur l'utilisation de la PCR. L'isolement du virus est une technique qui permet la détection d'une activité « transcriptase inverse » ou celle de l'antigène p24 dans le surnageant de culture signifiant la présence du virus. Il est à ce jour préconisé (recommandations de la Haute Autorité de santé, octobre 2008) d'utiliser ces tests de dépistage combiné dans le cadre du dépistage de l'infection.

iv. HTLV (Human T-cell Leukemia Virus) I et II

L'infection par le HTLV-I n'est responsable de pathologies que dans moins de 5 % des cas, et après un très long délai d'incubation (souvent supérieur à 30 ans). La maladie la plus rencontrée est la paraparésie spastique tropicale. L'autre atteinte possible est la leucémie ou le lymphome T. Un autre rétrovirus très

proche de l'HTLV-I, dénommé HTLV-II, a été isolé. Il ne semble pas responsable de pathologies particulières et prédomine sur le HTLV-I chez les toxicomanes par voie veineuse.

Le dépistage des sujets infectés par le HTLV-I est basé sur la recherche des Ac spécifiques. Plusieurs tests immuno-enzymatiques sont disponibles. Les tests de dépistage et de confirmation utilisés pour le HTLV-I sont théoriquement efficaces pour le HTLV-II. Un résultat positif un test de confirmation afin de distinguer une fausse réaction positive d'une séropositivité réelle. Cette confirmation est réalisée soit par Western-blot, soit par Immuno-blot.

Depuis 1998, les produits sanguins cellulaires bénéficient d'une leucodéplétion systématique qui doit laisser moins de 10^6 leucocytes dans le produit puisque la transmission de l'HTLV-I nécessite au moins 10^7 des lymphocytes.

v. *Cytomégalo*virus (CMV)

Le CMV joue le rôle le plus important dans les syndromes mononucléosiques post-transfusionnels. La détection des Ac sériques est actuellement la seule méthode utilisée pour reconnaître un donneur de sang potentiellement infectieux. Le syndrome clinique et hématologique entraîné par l'infection à CMV est relativement bénin chez les sujets immunocompétents. En revanche, ce syndrome peut être très grave chez les sujets immunodéprimés (greffés, prématurés). La sélection des unités de sang séronégatives ne se justifie ainsi que pour ces derniers. De surcroît, la déleucocytation désormais systématique des produits cellulaires prévient de manière radicale la transmission du CMV.

vi. *West Nile Virus (WNV)*

L'infection à WNV est systématiquement et saisonnièrement dépistée sur le territoire Nord-américain.

vii. *Chikungunya virus*

L'infection à Chikungunya a connu une émergence qui a entraîné la mise en place d'un programme d'inactivation virale sur produits sanguins labiles.

b. Les incidents transfusionnels par contamination bactérienne (ITCB)[31], [34]

Les ITCB se trouvent réunis dans deux types d'effets secondaires. Les premiers correspondent aux accidents bactériens immédiats graves. Ils sont observés lors de la transfusion d'un produit sanguin labile massivement contaminé par une bactérie (pathogène). Le tableau clinique, en général bruyant, apparaît dans un délai court après le début de la transfusion. La seconde catégorie correspond à la transmission au malade d'une bactérie lors de la transfusion. La charge bactérienne, les caractéristiques de la bactérie et les facteurs de risque, propres au malade, détermineront la symptomatologie.

Pour les ITCB liés à des produits sanguins labiles conservés à +4°C, ils sont pour les trois quarts provoqués par *Yersinia enterocolitica* ou *Pseudomonas fluorescens*. Les 25 % restants sont principalement dus à des bactéries Gram négatives *Pseudomonas* spp, *Flavobacterium*, *Campylobacter*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*. Un sujet en syphilis primaire a une sérologie négative et le tréponème peut survivre 3 à 4 jours dans le sang conservé à 4 °C. La période d'incubation de la syphilis transmise par transfusion serait de 1 à 4 mois, mais l'infection est quasi inexistante chez les malades transfusés. Le

contrôle sérologique reste cependant obligatoire pour tout don du sang. Pour les ITCB consécutifs à la transfusion de plaquettes, une plus grande variété d'espèces bactériennes est impliquée. Les *Staphylococcus epidermidis* et autres staphylocoques coagulase négative sont les plus fréquents, responsables de 25 % des ITCB. Parmi les autres espèces impliquées, on retrouve les *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Bacillus*, *Flavobacterium*.

Le tableau clinique, décrit en général pour un ITCB, correspond au tableau d'une contamination bactérienne massive du produit sanguin. La sémiologie est celle d'un choc septique ou endotoxinique précédé ou non de signes non spécifiques. En marge de ce tableau sévère, il existe une symptomatologie moins évocatrice, composée de signes cutanés, fièvre, frissons, nausées, voire vomissements (TABLEAU12).

1- Fièvre à 38 °C ou plus (ou une 1 °C)
2- Survenue de frissons
3- Tachycardie > 120bpm/minutes (ou augmentation de 30bpm/min)
4- Chute de la tension artérielle (diminution de 30 mmHg pour la systolique)
5- nausée, vomissements, diarrhée, dyspnée, hémorragie, oligurie et/ou état de choc

Tableau XII: Symptomatologie des ITCB au cours ou dans les deux heures qui suivent la transfusion. D'après Blajchman[34]

La preuve incontestable d'un ITCB repose sur la mise en évidence de la contamination du malade et de la présence de la bactérie en cause dans le produit sanguin labile et de la transmission par le produit sanguin labile au malade. Les hémocultures effectuées chez le malade, l'analyse bactériologique des produits transfusés doivent conduire au diagnostic de certitude qui repose sur la mise en évidence de la même bactérie phénotype, génotype dans les hémocultures du malade et dans le produit sanguin labile transfuse, corroborée éventuellement par la présence de la bactérie dans un autre produit du don.

c. La Transmission des parasites

i. Paludisme post-transfusionnel[31]

Le paludisme post-transfusionnel est encore un risque en France comme dans tous les pays. La fréquence des voyages, ainsi que l'importance de l'immigration africaine ou en provenance du Sud-Est asiatique, ont considérablement augmenté le nombre de porteurs de Plasmodium, en particulier de Plasmodium falciparum, le plus dangereux, qui survit dans les conditions de conservation des globules rouges à 4 °C. L'incubation est de 10 à 14 jours dans l'infection à Plasmodium falciparum, mais, devant un syndrome fébrile inexpliqué, le médecin doit évoquer la possibilité d'un paludisme post-transfusionnel, d'autant qu'un retard dans le diagnostic et le traitement peut aggraver le pronostic.

Dans deux tiers des cas publiés, seule la découverte fortuite de l'hématozoaire à l'occasion d'une formule sanguine a conduit au diagnostic. L'analyse des observations où le donneur responsable a pu être identifié a montré que la durée du parasitisme occulte était plus importante que ne le laissaient prévoir les délais classiques des rechutes cliniques : jusqu'à 2 ans pour Plasmodium falciparum.

La prévention du paludisme transfusionnel est basée sur une sélection des donneurs par l'interrogatoire (sujets ayant séjourné en zone d'endémie et dont la date de retour se situe dans une période supérieure à 4 mois et inférieure à 3 ans) et sur la recherche d'anticorps spécifiques dans le plasma.

ii. la maladie de Chagas[31], [35]

Les trypanosomiasés, en particulier la maladie de Chagas, font l'objet d'un dépistage ciblé des anticorps depuis juin 2007 chez les donneurs à risque.

En phase aiguë, le parasite est théoriquement présent et le diagnostic est basé sur sa mise en évidence dans le sang par un examen direct, (technique de microhématocrite ou technique de Strout). Le parasite peut également être recherché le PCR. La mise en évidence est difficile du fait d'une parasitémie souvent faible et/ou intermittente. En phase chronique, le diagnostic est essentiellement basé sur la recherche des anticorps anti-T. cruzi par l'inhibition de l'hémagglutination, les tests Elisa et l'immunofluorescence indirecte. Les tests Elisa demeurent l'outil de dépistage idéal notamment dans les centres de transfusion sanguine. Deux types d'antigènes sont retrouvés dans les tests Elisa : des antigènes dits natifs provenant d'un lysat parasitaire, véritable « soupe » de protéines parasitaires ou bien des antigènes recombinants représentant les protéines immunodominantes du parasite

Un colorant, le violet de gentiane, a été historiquement utilisé au Brésil depuis plusieurs décades pour inactiver les trypanosomes responsables de la maladie de Chagas.

iii. toxoplasmose[36]

Malgré les améliorations techniques dans le suivi des dons de sang, la transmission du *Toxoplasma gondii* par transfusion reste un risque potentiel pour les receveurs immunodéprimés de transfusions. Généralement, la toxoplasmose est asymptomatique chez les individus immunocompétents. Alors que des infections sévères peuvent atteindre les patients immunodéprimés (transplantés, HIV positif, patients atteints des cancers) et causer des complications de mauvais pronostic comme : encéphalite, abcès cérébral, myocardite, chorioretinite et le décès.

Les méthodes basées sur l'ADN qui permettront la détection d'organismes infectieux vont se révéler probablement bien plus utiles pour le dépistage des donneurs de sang dans les zones à haut risque. Des recherches axées sur les régions du monde à forte endémie vont clarifier les facteurs de risque et l'épidémiologie de la toxoplasmose chez les donneurs de sang.

2. Risques immunologiques[31]

i. Réactions immuno-hémolytiques

Depuis les débuts de la transfusion, différentes études ont tenté d'estimer la fréquence des réactions et des accidents immuno-hémolytiques transfusionnels. Aujourd'hui, ces réactions sont devenues relativement rares : une fréquence de 1/30 000 unités de sang transfusées semble une estimation moyenne raisonnable.

Les hémolyses post-transfusionnelles liées à un mécanisme immunologique sont une complication rare, mais grave, de la transfusion. Leur fréquence ne diminue pas véritablement en regard des moyens médico-techniques disponibles et mis en jeu pour assurer la sécurité immunologique des transfusions. Ces

hémolyses sont liées quasi exclusivement à un conflit immunologique entre le(s) antigène(s) de groupes sanguins présent(s) sur les hématies transfusées et les anticorps présents dans le plasma du patient. Les hémolyses dues à un anticorps apporté par un produit sanguin reconnaissant un antigène du patient ou d'un autre produit sanguin sont très rares et classiquement moins marquées quant à leur expression clinique. Les anticorps en cause sont essentiellement les anticorps naturels réguliers du système ABO, les anticorps immuns irréguliers des systèmes Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS (S, s) et les anticorps naturels ou immuns dirigés contre des antigènes de fréquence élevée.

Les maillons de défaillance essentiels concernent les établissements de soins et sont liées à un non-respect des procédures transfusionnelles standardisées. On peut identifier plusieurs niveaux principaux :

- erreur d'« identification » des prélèvements sanguins pour les examens de laboratoire ;
- absence de respect de procédures pré-transfusionnelles que sont la réalisation des examens de laboratoire et la prise en compte de leurs résultats ;
- erreur d'attribution des unités de sang accompagnée de l'absence ou de la mauvaise réalisation de la vérification ultime au lit du patient, laquelle a pour but d'éviter la transfusion de sang incompatible dans le système ABO.

L'accident d'incompatibilité ABO est malheureusement encore trop souvent observé. Les tableaux cliniques sont extrêmement polymorphes et peuvent être communs à différentes complications graves de la transfusion. Le risque majeur est un choc avec collapsus, juste quelques minutes ou quelques

heures après la transfusion, compliqué d'insuffisance rénale, respiratoire aiguë ou de CIVD. L'accident d'incompatibilité peut se manifester par un ictère post-transfusionnel précoce. Le malade a cliniquement bien toléré sa transfusion, mais, le lendemain, apparaît un subictère ou un ictère franc, avec parfois un certain retentissement rénal : oligurie, élévation passagère de la créatininémie. L'ictère peut aussi être retardé et n'apparaître qu'au 5^e ou 6^e jour ce qui signifie le plus souvent qu'un anticorps a été réactivé.

ii. Accidents liés à l'allo-immunisation aux antigènes leucoplaquettaires

Les réactions transfusionnelles liées à l'allo-immunisation aux antigènes leucoplaquettaires ne s'observent plus guère aujourd'hui qu'après la transfusion de concentrés plaquettaires chez des malades immunisés le plus souvent lors de transfusions antérieures ou de grossesses. Trois situations cliniques peuvent être décrites :

3. Forme latente : la transfusion inefficace

Après des transfusions de concentrés plaquettaires ou unitaires granulocytaires, le conflit antigène–anticorps chez les sujets immunisés peut se traduire seulement par l'inefficacité de la transfusion. La récupération prévisible est d'au moins 80 % au bout de 12 heures pour les plaquettes et de 50 % au bout de 1 heure pour les granulocytes, en l'absence d'autres facteurs pouvant expliquer l'inefficacité transfusionnelle (état septicémique, coagulation intravasculaire disséminée).

4. Forme bénigne : la réaction « frisson-hyperthermie »

Au cours de la transfusion ou dans l'heure qui la suit, le malade ressent une vive sensation de froid avec des frissons parfois intenses, exprime une pâleur, une tachycardie, une hypotension modérée. Après un temps variable (de quelques minutes à un quart d'heure), cette réaction est suivie d'une brusque montée thermique à 39-40 °C, qui va disparaître progressivement en 2 à 3 heures. Un syndrome frisson-hyperthermie peut cacher un accident associé par incompatibilité ABO ! Par ailleurs, un tel accident ne doit pas être confondu avec les prémices d'un choc toxique.

5. Forme rare : le purpura thrombopénique aigu post-transfusionnel

Ce purpura survient en général une huitaine de jours après une transfusion chez un sujet polytransfusé ou chez une femme ayant eu plusieurs grossesses. Le taux de plaquettes est en général très abaissé et peut entraîner un syndrome hémorragique grave. Ce purpura est isolé, sans anomalie leucocytaire et érythrocytaire, avec une moelle riche en mégacaryocytes sur le myélogramme. L'évolution se fait habituellement vers la résolution spontanée en 2 à 5 semaines. Cependant, une issue fatale peut être observée.

Les sujets sont de groupe plaquettaire HPA-1b (PlA1 négatif) et ont dans leur sérum un anticorps anti-HPA-1b (anti-PlA1) ; les plaquettes injectées sont du groupe HPA-1a (PlA1 positif). La thrombopénie observée, très importante, est le fait, non de la disparition des plaquettes HPA-1a injectées, mais essentiellement de la destruction d'une partie des plaquettes HPA-1a négatif du receveur.

i. Choc anaphylactique par conflit immunologique IgA/anti-IgA

L'incompatibilité protéique est rare, mais donne également lieu à un accident de sévérité extrême : le choc anaphylactique associé à l'existence d'un Ac anti-IgA chez le bénéficiaire. Ses symptômes sont très polymorphes (cutanés, pulmonaires, cardio-vasculaires, digestifs). Ils peuvent aboutir au collapsus et au décès. Les tableaux les plus graves sont associés à la présence d'un anti-IgA chez des sujets présentant un déficit en IgA. Mais des réactions cliniques importantes peuvent être notées chez des sujets présentant un taux normal d'IgA et sont liées à des variations allotypiques. Le diagnostic est basé sur la recherche d'un déficit en IgA et la recherche d'anticorps anti-IgA (classe, sous-classe, allotype).

ii. Réaction du « greffon contre l'hôte » (GVH) post-transfusionnelle

La réaction GVH s'observe de manière très exceptionnelle après une transfusion. Elle est liée à la greffe de cellules immunocompétentes apportées par le sang du donneur dans l'organisme du receveur. Cette complication survient chez des receveurs en immunodépression profonde. Cette dernière peut être d'origine acquise (malade conditionné en vue d'une greffe, leucémique traité par chimiothérapie) ou d'origine constitutionnelle (déficits immunitaires primitifs graves, sujets transfusés avec du sang de sujets apparentés).

La forme la plus typique est la forme aiguë, toujours très grave, avec troubles débutant 5 à 8 jours après la transfusion, sous forme de signes cutanés, d'une diarrhée incoercible, d'une atteinte hépatique, d'une grave altération de l'état général, avec fièvre et cachexie. L'évolution est fréquemment mortelle en quelques semaines, comme dans les cas de complication après une allogreffe de moelle osseuse.

La forme chronique est moins fréquente et surtout moins bien identifiée : la relation avec la transfusion est moins souvent évoquée, et le nombre de cellules lymphoïdes apportées plus restreint en cas de transfusion que de greffe de moelle. Les premiers signes ne surviennent que 3 à 4 semaines après la transfusion, également sous forme de diarrhée et d'une éruption cutanée plus ou moins étendue. L'évolution est réversible en quelques semaines.

L'irradiation préalable des lymphocytes du produit sanguin constitue la seule possibilité de prévention, et il importe d'en respecter les modes de réalisation, ainsi que les véritables indications.

iii. Œdème pulmonaire lésionnel post-transfusionnel dit Transfusion related acute lung injury (TRALI)

Le TRALI, lié à l'apport d'anticorps anti-leucocytes par un produit sanguin, est un phénomène très peu fréquent mais menace le pronostic vital. Il s'agit d'un tableau de détresse respiratoire aiguë, avec hypoxémie variable associée à un œdème pulmonaire, avec infiltrats alvéolaires et interstitiels bilatéraux diffus. Le tableau clinique et paraclinique s'installe 4 à 6 heures après la transfusion, avec fièvre et hypotension. Différents produits sanguins ont été mis en cause : sang total, CGR, plasma, CP. La mise en évidence d'anticorps anti-granuleux ou anti-HLA peut être constatée, bien qu'ils ne soient observés que dans environ 50 % des cas. Le mécanisme du TRALI n'est pas encore parfaitement identifié, de sorte que son diagnostic reste clinique.

Il importe de ne pas confondre le TRALI avec un accident de surcharge cardiopulmonaire ou un accident lié à l'état pulmonaire antérieur du patient. Dans ces conditions, le TRALI est, dans une certaine mesure, un diagnostic d'exclusion.

iv. Autres réactions allergiques

En dehors des chocs anaphylactiques déjà mentionnés, on peut observer, au cours ou au décours d'une transfusion, des réactions allergiques d'autres types, généralement bénignes (rougeur de la peau, prurit, urticaire, avec frissons et élévation thermique). De telles réactions, dont la fréquence est importante, cèdent aisément aux anti-histaminiques. Très exceptionnellement, ce sont des réactions plus graves : crise d'asthme, œdème de Quincke, œdème de la glotte. Les accidents allergiques peuvent être dus à la transmission passive d'un anticorps du donneur au receveur, bien que cela ne soit pas étayé scientifiquement. C'est pourquoi les personnes atteintes d'asthme ou ayant présenté des accidents allergiques graves dans leur passé (tel qu'un œdème de Quincke) doivent être exclues du don.

Un exemple d'accident est celui d'un receveur sous traitement par la pénicilline et qui est transfusé par le plasma d'un donneur sensibilisé à la pénicilline. Le mécanisme inverse est également possible : sensibilisation du malade à un antigène apporté par le plasma du donneur.

6. Accidents de surcharge[31]

i. Surcharge circulatoire

Les changements de masse sanguine liés à une transfusion importante, élevant la pression veineuse, peuvent être mal tolérés chez les receveurs dont le débit cardiaque est déjà augmenté ou qui ont une augmentation de la pression pulmonaire (sujets âgés, mitraux, hypertendus, asystoliques, sujets atteints d'anémie profonde, etc.). Des accidents de défaillance cardiaque peuvent alors survenir. Dès les signes d'alarme (dyspnée, quintes de toux, cyanose, turgescence des veines jugulaires), il faut interrompre immédiatement la transfusion, faute de quoi une crise d'œdème aigu du poumon (OAP) peut se déclencher et être mortelle.

Dans de nombreux cas, de tels accidents sont dus à une surestimation des pertes sanguines au cours d'interventions chirurgicales. Dans toutes les situations où un tel accident est susceptible de se produire, il importe de prendre des précautions dans la durée et le volume de la transfusion, et d'exercer une surveillance du malade.

ii. Hémochromatose

Un litre de sang contient environ 500 mg de fer. À la longue, se constitue une surcharge en fer de l'organisme qui entraîne une véritable hémochromatose acquise, avec ses expressions cliniques : insuffisance cardiaque, insuffisance endocrinienne, mélanodermie, etc. Ce risque doit être pris en considération lorsqu'on traite par transfusion des aplasies et des insuffisances médullaires chroniques, et plus particulièrement les thalassémies où un traitement chélateur du fer est indispensable, car l'hémochromatose transfusionnelle constitue chez ces derniers patients une cause fréquente de décès.

II. Particularités transfusionnelles lors des hémoglobinopathies

A. DREPANOCYTOSES

La prise en charge des syndromes drépanocytaires majeurs nécessite la coordination entre des centres de proximité formés en drépanocytose et des centres hospitaliers spécialisés. Le médecin traitant contribue à cette prise en charge. Chaque patient suivi régulièrement en consultation doit avoir un dossier dans lequel sont réunies un certain nombre d'informations essentielles et, en particulier, le génotype, le taux d'Hb à l'état basal, la taille de la rate, les traitements usuels, le groupe sanguin avec le phénotype érythrocytaire.[13]

Les traitements utilisés dans la drépanocytose ont pour la plupart une action symptomatique. Seuls deux traitements ayant une action de fond sont actuellement disponibles : la transfusion et l'hydroxyurée.

- La transfusion apporte des globules rouges contenant de l'Hb A. Elle se fait dans plusieurs complications sévères en urgence, ou comme traitement préventif en tant que programmes transfusionnels.
- L'hydroxyurée (HU) est une chimiothérapie. En effet, le seul traitement actuel qui représente un espoir et ayant fait la preuve de son efficacité est l'HU, qui améliore l'espérance de vie, diminue la fréquence des CVO et des hospitalisations.

Le suivi médical d'un drépanocytaire adulte doit respecter ces 5 points :

- la prise en charge vive et efficace des CVO;
- la recherche anticipée et le traitement des complications aiguës ;
- la prévention, la détection et le traitement des complications chroniques ;
- la suggestion d'un traitement de fond en fonction du tableau clinique ;
- la recherche continue des aggravations psychologiques et du retentissement sociale du drépanocytose[15]

L'objectif de la transfusion est de diminuer la proportion de GR drépanocytaires par un apport de GR de donneurs[10]. Avant toute transfusion, les malades drépanocytaires doivent être phénotypés dans les systèmes ABO, Rhésus, Kell, Duffy, Kidd, Lewis et MNS. Les concentrés érythrocytaires transfusés doivent être compatibles[13]. La surcharge en fer et l'hémolyse post-transfusionnelle tardive sont les 2 complications transfusionnelles à craindre.

1. Les modalités de transfusion

Il existe deux modalités de réalisation de la transfusion sanguine dans la drépanocytose :

a. La transfusion sanguine simple[9]

Elle est généralement faite lors d'une poussée d'anémie aiguë intolérée ou lorsque le taux d'Hb devient inférieur de 5 g/dL. Elle vise à augmenter le taux d'Hb à son nombre initial ou à diminuer le taux d'HbS à 60 %. Les voies d'abord les plus utilisées sont les voies veineuses périphériques. Les port-à-cath, les cathéters ou les fistules artérioveineuses sont des modes de recours qui

dépendent du réseau veineux du patient et des indications de la transfusion sanguine. Elle consiste à administrer 3 mL par kg de CGR pour avoir une augmentation de 1 g/dL d'Hb. La transfusion de 6 mL par kg de sang total a le même effet.

b. Échange transfusionnel (exsanguino-transfusion)[37]

Cet échange transfusionnel peut être :

i. manuel :

La plupart des indications de geste transfusionnel dans la drépanocytose vise à diminuer la proportion d'hématies drépanocytaires. L'hématocrite post-transfusionnel doit être maintenu en dessous de 33 % pour éviter les complications de l'hyperviscosité sanguine (CVO, thromboses, troubles neurosensoriels). La procédure d'échange est simple et peut être réalisée en urgence dans tous les services. Elle comprend deux étapes :

➤ Saignée :

Le volume des saignées dépend de l'Hb. En cas de volume de saignée supérieur à 7 mL/ kg de poids, elle sera faite en deux fois (Tableau 13). La première saignée se fait avec le prélèvement pour la recherche d'agglutinines irrégulières et la deuxième se fait juste avant la transfusion lorsque les culots sont prêts à être perfusés. Il n'est pas indispensable de compenser par voie IV les volumes retirés sauf en cas de vasculopathie cérébrale, une hydratation par voie orale suffit. Avant la réalisation de la première saignée, il faudra tenir compte de l'état hémodynamique. Le contrôle de l'hémodynamique et du pourcentage d'Hb A post-transfusionnel permet d'aider dans l'appréciation du rendement transfusionnel. Le taux d'Hb S permet de surveiller l'efficacité de l'échange.

➤ Transfusion.

En cas de transfusion pour les patients ayant une complication aiguë et une concentration d'Hb inférieure à 8 g/dL, il est préférable de prévoir deux concentrés érythrocytaires d'emblée. Les échanges devront parfois être répétés. L'objectif d'Hb S final dépend de l'indication. Un concentré érythrocytaire permet de diminuer l'Hb S de 6 à 12 %.

ii. Automatisé (érythraphérèse)

Les échanges transfusionnels sur séparateur de cellules sont plus rapides, plus efficaces, et mieux tolérés sur le plan volémique et n'entraînent pas de surcharge martiale. C'est la technique idéale pour les patients qui nécessitent un programme d'échange au long cours. Les volumes échangés sont l'équivalent d'une masse érythrocytaire, correspondant à quatre à huit concentrés érythrocytaires. Cependant, ils nécessitent deux voies d'abord veineuses dont une de gros calibre. En situation aiguë, la pose d'un cathéter central peut être nécessaire. En cas d'échange érythrocytaire au long cours, la réalisation d'une fistule artérioveineuse est parfois nécessaire. La procédure d'érythraphérèse nécessite une anticoagulation au citrate, qui doit être prise en compte en cas de risque hémorragique. Le volume des culots dépend des taux d'Hb S et d'Hb cible ; à titre d'exemple, pour obtenir un taux d'Hb S inférieur à 30 % on doit transfuser une masse érythrocytaire toutes les 6 semaines (une masse érythrocytaire = $80 \text{ mL/kg} \times \text{hématocrite}$ pour les hommes ou $70 \text{ mL/kg} \times \text{hématocrite}$ pour les femmes).

Concentration initiale d'hémoglobine	Volume de la première saignée	Volume de la deuxième saignée
< 6,5 g/dL	0	0
7 à 7,5 g/dL	0	250 mL
8 g/dL	0	300 mL
8,5 g/dL	0	350 mL
9 g/dL	200 mL	250 mL
9,5 g/dL	250 mL	250 mL
10 g/dL	350 mL	350 mL
10,5 g/dL	350 mL	400 mL
11 g/dL	350 mL	450 mL
11,5 g/dL	450 mL	450 mL ± 1 saignée le lendemain
12 g/dL	450 mL	450 mL ± 1 saignée le lendemain

Tableau XIII: Modalités transfusionnelles pour les patients drépanocytaires selon la concentration initiale d'Hb.[37]

2. Indications et contre-indications[15], [37], [38]

Les indications de transfusion de GR chez le patient atteint de drépanocytose peuvent se distinguer en transfusions épisodiques, chroniques et encore objet de controverses (tableau 14).

Les principales indications des échanges transfusionnels uniques et des échanges transfusionnels itératifs de courte ou de moyenne durée (< 1 an) et de longue durée (> 1 an) sont résumés dans le Tableau 15.

Les contre-indications de la transfusion sont : des antécédents d'hémolyse post-transfusionnelle ou d'inefficacité transfusionnelle ; une poly allo-immunisation.

Transfusions épisodiques	Transfusions chroniques	Indications encore objet de controverse
• Toute baisse du taux de l'Hb mal tolérée cliniquement • séquestration splénique et/ou hépatique aiguë • érythroblastopénie aiguë • méningites bactériennes et septicémies • STA • accident neurologique aigu • défaillance multiviscérale • préparation à une intervention chirurgicale de longue durée.	• Récidive des AVC • crises récurrentes de séquestration splénique et/ou hépatique • résultats anormaux du doppler transcrânien • récurrence des STA • CVO fréquentes interférant sur la qualité de vie • HTAP • insuffisance cardiaque chronique • insuffisance rénale chronique.	• Retard de croissance • rétinopathie spécifique sévère • grossesse • résultats anormaux des tests neurocognitifs sans anomalies décelées à l'examen du cerveau par résonance magnétique nucléaire.

Tableau XIV: indications de transfusion de GR chez le patient drépanocytaire[38]

Indications de l'échange transfusionnel unique	Indications des échanges transfusionnels itératifs de courte ou de moyenne durée (< 1 an)	Indications des échanges transfusionnels itératifs de longue durée (> 1 an)
-STA -Crise douloureuse hyperalgique résistant aux morphiniques -Priapisme résistant à l'étiléfrine -Préparation préopératoire (chirurgie viscérale et orthopédique) -Vertige ou surdité aigu	-Crises douloureuses itératives (en cas d'échec ou de contre-indications à l'hydroxyurée) -STA sévères -Grossesse -Ulcères drépanocytaires	-Vasculopathie cérébrale -STA -HTAP -Autres atteintes viscérales (cœur, etc.)

Tableau XV: Indications des échanges transfusionnels[15]

B. THALASSEMIES

1. Maladie de cooley (TM) [33], [39]

Dans le cadre d'une TM, il est nécessaire d'établir un programme transfusionnel. Les objectifs de la thérapie transfusionnelle sont la correction de l'anémie, la suppression de l'érythropoïèse et l'inhibition de l'absorption gastro-intestinale du fer, qui survient chez les patients non transfusés suite à une érythropoïèse accrue, bien qu'inefficace.

La décision de commencer la transfusion chez les patients avec un diagnostic confirmé de thalassémie doit être basée sur la présence d'une anémie sévère ($Hb < 7$ g / dl pendant plus de deux semaines, à l'exclusion des autres causes contributives telles que les infections). Cependant, également chez les patients avec une $Hb > 7$ g / dl, d'autres facteurs doivent être pris en compte, y compris des déformations faciales, une croissance médiocre, des signes d'expansion osseuse et une augmentation de la splénomégalie. La détermination du phénotype étendu pour les antigènes FY1, FY2, JK1, JK2, MNS3 et 4 doit être réalisée dès la phase de diagnostic et avant le début de tout programme transfusionnel chronique.

Lorsque cela est possible, la décision de commencer des transfusions régulières ne doit pas être reportée après la deuxième ou troisième année, en raison du risque de développer plusieurs anticorps des GR et des difficultés subséquentes à trouver des donneurs de sang appropriés. Plusieurs schémas transfusionnels différents ont été proposés au fil des années, mais le plus largement accepté vise un taux d'Hb pré-transfusionnel de 9 à 10 g / dl et un taux post-transfusionnel de 13 à 14 g / dl. Cela empêche les troubles de la croissance, les dommages aux organes et les déformations osseuses, permettant une activité et une qualité de vie normales.

La fréquence des transfusions est généralement toutes les deux à quatre semaines. Des intervalles plus courts peuvent réduire davantage les besoins globaux en sang, mais sont incompatibles avec une qualité de vie acceptable. La quantité de sang à transfuser dépend de plusieurs facteurs, dont le poids du patient, l'augmentation cible du taux d'Hb et l'hématocrite de l'unité sanguine. Des graphiques et des formules appropriés pour calculer la quantité de sang à transfuser sont disponibles.

En général, la quantité des CGR transfusés, phénotypés RH-KEL1, ne doit pas dépasser 15 à 20 ml / kg / jour, perfusés à un débit maximal de 5 ml / kg / heure, pour éviter une augmentation rapide du volume sanguin. Pour surveiller l'efficacité du traitement transfusionnel, certains indices doivent être enregistrés à chaque transfusion, tels que l'Hb avant et après la transfusion, la quantité et l'hématocrite de l'unité sanguine, la baisse quotidienne de l'Hb et l'intervalle transfusionnel.

Ces mesures permettent de calculer deux paramètres importants: le besoin en globules rouges et l'apport en fer. Des programmes informatiques dédiés (Webthal) sont disponibles pour surveiller avec précision les patients atteints de thalassémie transfusée. Bien que les transfusions de globules rouges sauvent la vie des patients atteints de thalassémie, elles sont responsables d'une série de complications et exposent les patients à divers risques. La surcharge en fer est la complication la plus pertinente associée à la thérapie transfusionnelle

2. Les β -thalassémiques homozygotes intermédiaires (TI)[33], [40]

Ces patients ont spontanément une production d'Hb de 7 à 10 g/dL. Les indications de la transfusion de concentrés érythrocytaires sont donc :

- L'aggravation de l'anémie chronique : une anémie aiguë peut survenir surtout lors d'une infection, d'une érythroblastopénie, et justifie une transfusion. La grossesse peut aussi susciter des besoins transfusionnels. Une aggravation progressive nécessitant des transfusions répétées peut traduire un hypersplénisme. Dans ce cas, la splénectomie réduit souvent, voire supprime, les besoins transfusionnels ;

- Des signes d'intolérance de l'anémie chronique : fatigabilité, retentissement scolaire ou professionnel, retard pubertaire, etc. Pour ces patients, la transfusion peut être envisagée en prévention primaire ou secondaire des complications suivantes : maladies thrombotiques ou cérébro-vasculaires, hypertension pulmonaire avec ou sans défaillance cardiaque, pseudotumeur extramédullaire hématopoïétique, ulcères de jambe.

Lorsque des complications résultant d'une augmentation importante de l'érythropoïèse et/ou une anémie avec un taux d'hémoglobine stable inférieur à 8 g / dL sont présentes. Une thérapie transfusionnelle continue tout au long de la vie doit être envisagée, plutôt que des transfusions à intervalles, associées à une thérapie chélateur appropriée

3. Syndrome de Hydrops Foetalis à Hb Bart's [26], [41]

La plupart des grossesses dans lesquelles le fœtus est connu pour avoir le syndrome d'hydrops foetalis à Hb de Bart's sont interrompues. Dans un très petit nombre de cas, des transfusions intra-utérines après la détection précoce de l' α^0 -thalassémie homozygote ont entraîné la naissance de nourrissons non hydropiques, certains sans anomalies neurologiques ou congénitales significatives, cependant, la plupart des survivants connaissent une évolution périnatale orageuse et une haute prévalence des malformations congénitales, urogénitales et des membres.

Les produits sanguins transfusés doivent être de groupe O Rhésus négatif, déleucocytés, irradiés, et phénotypés.

Les volumes transfusionnels doivent être les plus faibles possible. Le volume de transfusion (V) est estimé selon la formule décrite par Rodeck en 1984 :

$$V = V_{sf} (Ht3 - Ht1) / Ht2 \text{ où}$$

- V_{sf} : volume sanguin foetoplacentaire ;
- Ht3 : Hématocrite posttransfusionnelle ;
- Ht1 : Hématocrite pré-transfusionnelle ;
- Ht2 : Hématocrite du sang donneur.

La sous guidage échographique est donc la technique de référence actuelle (FIGURE 22). Elle est techniquement faisable de manière habituelle à partir de 20 SA. A des termes plus précoces, elle devient techniquement délicate et fait parfois envisager une transfusion par voie péritonéale fœtale (FIGURE 23).

Les complications obstétricales et la nécessité d'une thérapie transfusionnelle à long terme sont cependant des arguments sérieux en faveur du conseil et de l'avortement sélectif. Un risque accru de morbidité maternelle et fœtale doit être pris en compte lors du conseil aux couples à risque d'avoir un enfant atteint de ce syndrome.

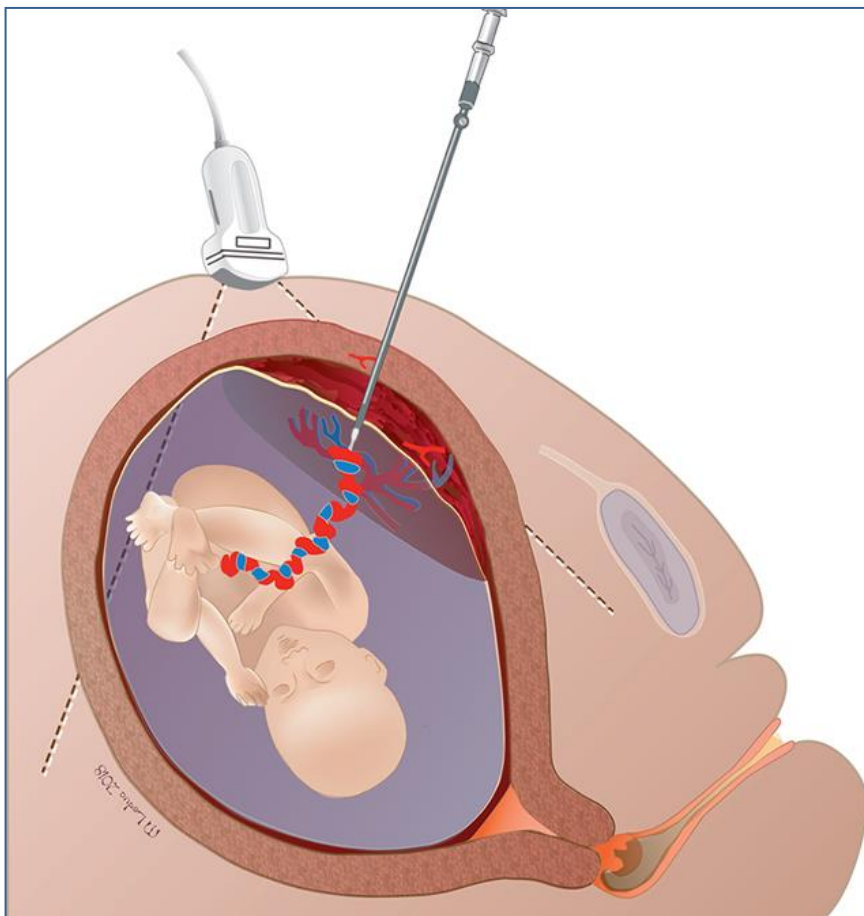


Figure 22: Transfusion sanguine intra-utérine intravasculaire[42]

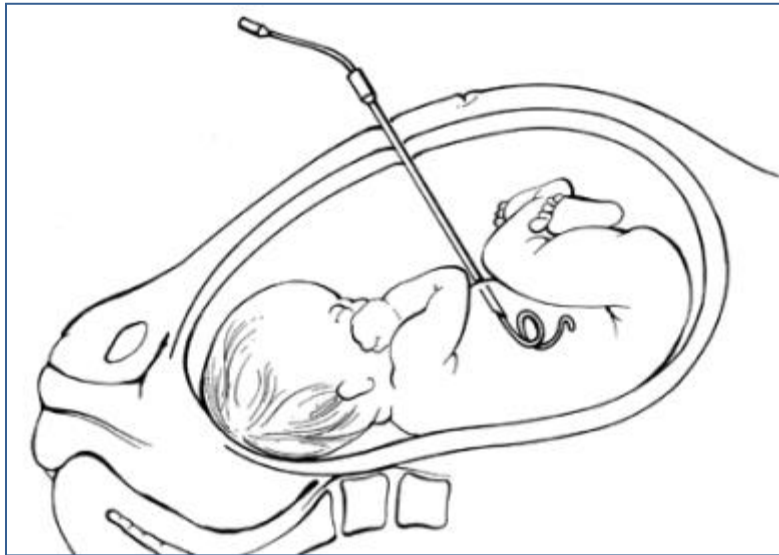


Figure 23: Transfusion sanguine intra-utérine intrapéritonéale[43]

4. Maladie d'HbH [25], [26]

La maladie de l'HbH peut être un trouble bénin. La plupart du temps, les enfants et les adultes atteints supportent bien l'anémie. Ils se fatiguent plus vite que les autres mais n'ont généralement pas besoin de traitement particulier. Mais des études récentes suggèrent que son évolution clinique est souvent plus grave que précédemment reconnue. La forme la plus courante est le type de délétion, qui provoque une forme plus bénigne de la maladie de l'HbH. Ces patients peuvent nécessiter une thérapie transfusionnelle intermittente, en particulier pendant une maladie intercurrente.

Au cours des 10 premières années de vie, notamment lorsque l'enfant a de la fièvre ou une infection, l'anémie peut brutalement s'aggraver (poussée d'hémolyse aiguë). L'enfant a des difficultés à respirer, il est extrêmement faible : il doit alors être transfusé. Les buts et les principes de prise en charge sont presque les mêmes que ceux des TI. La transfusion permet d'assurer une croissance staturo-pondérale normale, et de prévenir la survenue d'une déformation osseuse.

Une thérapie transfusionnelle chronique est très rarement nécessaire dans ce groupe. Cependant, les patients atteints de types non délétionnels de maladie de l'HbH peuvent présenter une splénomégalie modérément sévère et nécessiter une transfusion plus régulière et finalement une splénectomie. Dans certaines études, près de la moitié de ces patients ont nécessité des transfusions répétées, en particulier au début de la petite enfance et plus tard à l'âge adulte.

Les patients atteints des β -thalassémies mineures, des α -thalassémies silencieuses et ceux ayant un trait α -thalassémique ne nécessitent pas de transfusion

III. Autres thérapeutiques

A. DREPANOCYTOSES

1. Hydroxyurée (HU)[9], [16], [37]

L'HU (Hydrea®) est actuellement l'unique traitement de fond per os pour la drépanocytose. Son efficacité peut être spectaculaire chez certains patients. Ce traitement diminue le nombre de CVO osseuses, de STA, de transfusions et d'hospitalisations. Chez l'adulte, des études ont montré une diminution la mortalité sous HU. L'annonce aux patients des effets secondaires potentiels (mutagène et tératogène) pose souvent des difficultés d'acceptation du traitement, alors que ces effets ne sont pas avérés dans la drépanocytose. En pratique, la gestion du traitement est simple, à condition de respecter les précautions, et notamment de surveiller la NFS. Les difficultés d'observance représentent cependant une cause fréquente d'inefficacité clinique

Le **mécanisme principal d'action** de L'HU est l'augmentation de taux de l'Hb totale, de l'HbF et le VGM .la restauration de l'Hb F pourrait faire appel au facteur nucléaire IX (NFIX) qui joue un rôle dans le passage de l'Hb F à l'Hb adulte. La suppression de l'expression de NFIX dans les érythroblastes adultes conduit à la production d'Hb F. Une autre approche de la restauration de la fabrication de l'Hb F consiste à cibler la protéine BCL11A (protéine qui régule le passage de l'Hb F à l'Hb adulte) grâce à l'introduction d'un vecteur lentiviral (LV) transfecté par un ARN permettant d'obtenir l'extinction durable du gène encodant la protéine d'intérêt. Cette molécule réduit aussi L'adhésion des GR à L'endothélium (en diminuant l'expression de CD36 et de l'intégrine $\alpha4 \beta1$) ; elle a une action favorable sur la génération de NO.

L'initiation du traitement représente un moment important et elle conditionne largement la qualité de l'observance à long terme. Il faut bien prévenir le patient qu'on ne pourra juger l'efficacité du traitement qu'après 6 mois minimum (et que la survenue d'une manifestation clinique de la maladie avant ce délai ne doit pas être considérée comme un échec devant faire arrêter le traitement). Pour les hommes, la réalisation d'un spermogramme, le recueil et la conservation du sperme, doivent être systématiquement proposés avant le début du traitement. Il faut avoir une NFS préthérapeutique de référence récente, un dosage de l'Hb F, un ionogramme sanguin, un bilan hépatique, les dosages de ferritinémie et de LDH.

La **posologie** quotidienne moyenne efficace varie entre 20 et 30 mg/kg, et la posologie maximale est de 35 mg/kg. Si la clairance de la créatinine est inférieure à 60 mL/min, il faut réduire la posologie initiale de moitié. La prise est quotidienne, en une ou deux fois, au milieu des repas pour éviter la survenue de nausées. La NFS est contrôlée à la semaine 2, puis aux mois 2, 4 et 6, puis tous les 3 mois. La posologie est adaptée : soit pour être diminuée, dès que la NFS objective une cytopénie significative, témoin d'une myélotoxicité, soit pour être augmentée, après 3 mois. L'augmentation est justifiée par une efficacité insuffisante et une bonne. Un Dosage de l'Hb F et des paramètres spécifiques de l'hémolyse 2 à 3 fois par an est recommandé.

Les **indications** concernent les patients ayant une drépanocytose homozygote SS ou une hétérozygotie composite S β 0-thalassémie, avec un des deux critères suivant :

- a. trois hospitalisations dans une année pour CVO ;
- b. un STA grave ou récidivant.

Les **effets secondaires** participent à la sous-prescription de l'HU :

- Toxicité hématologique (cytopénie modérée, rares cas d'aplasie prolongée, diminution l'érythropoïèse)
- Toxicité dermatologique (Modifications des phanères, Ulcères cutanés)
- La diminution de la fertilité chez l'homme
- Risque tératogène chez la femme
- Risque mutagène (hémopathies malignes)

Les **contres-indications** de l'HU sont : la grossesse et l'Allaitement

2. L'allogreffe médullaire[10], [13], [44]

La greffe allogénique est le seul traitement curateur de la drépanocytose et en remplaçant les GR et lymphocytes du patient par ceux du donneur, peut résoudre aussi le problème d'impasse transfusionnelle. Seule la greffe permet d'arrêter les programmes transfusionnels en toute sécurité. La transplantation médullaire allogénique a pour objectif de remplacer la moelle d'un malade par celle d'un donneur de la fratrie HLA compatible, porteur ou non du trait drépanocytaire. Les cellules souches peuvent provenir d'un prélèvement de moelle, ou du cordon d'un frère ou une sœur cryopréservé à sa naissance. Les

indications consensuelles se limitent actuellement aux enfants et à quelques patients adultes présentant une forme grave (vasculopathie cérébrale, échec d'un traitement par HU bien conduit). Dans une série de 87 patients transplantés entre 1988 et 2004, les pourcentages de survie et survie sans événements étaient respectivement de 93,1 et 86,1 %. Une cryopréservation de tissu ovarien est recommandée. Le choix des patients à greffer est rendu difficile dans une maladie où il n'existe pas de facteurs prédictifs formels de sévérité et où, en pratique, une forme sévère est révélée comme telle lorsque les complications se sont exprimées.

Des différentes techniques de greffe existent :

- **Grefe géno-identique myéloablative** : C'est le type de greffe le plus fréquemment utilisé dans la drépanocytose. L'expérience française porte sur 300 patients drépanocytaires de moins de 30 ans greffés à partir de la moelle ou du sang placentaire de la fratrie, conditionnés par l'association Busilvex-cyclophosphamide 200 mg/kg, ATG 10–20 mg/kg et une prophylaxie de GvH par CSA-MTX court. Les résultats sont excellents avec plus de 95 % de survie sans drépanocytose et sans GvH chronique sévère. Ces patients « guéris » ont acquis ainsi la même électrophorèse d'hémoglobine que leur donneur et leur phénotype érythrocytaire.

- **Grefe géno-identique non myéloablative** : Ce type de greffe à conditionnement atténué peut être proposé à des patients adultes avec une atteinte organique et augmente les chances de préserver la fertilité. Un protocole faisant appel à un conditionnement « non chimiothérapique » a été élaboré, associant l'alemtuzumab à une irradiation corporelle totale (ICT) de 3 Gy, un greffon de cellules souches périphériques stimulé par le GCSF et une

prophylaxie de GvH par sirolimus inducteur de tolérance. Ce protocole a offert 87 % chances de survie sans drépanocytose à 43 adultes de 16–65 ans et sans GvH.

- **Grefe haplo-identique** : Une nouvelle technique de greffe utilisant du cyclophosphamide post-greffe à j 3,4 permet la destruction des lymphocytes T allo-réactifs tout en préservant l'immunité anti-virale. Le conditionnement pré-greffe associe cyclophosphamide, fludarabine, ATG, une irradiation (ICT) de 2 Gy et la prophylaxie de GvH est assurée par le cyclophosphamide post-greffe et le sirolimus. Plus récemment dans le but de diminuer le risque de rejet, du thiothépa a été ajouté dans le conditionnement. Les derniers résultats ont rapporté un taux de rejet à 7 % mais avec une toxicité à 10 %. La survie sans drépanocytose à 2 ans a été de 82 % parmi 29 patients.

3. La thérapie génique[9]

La thérapie génique est une option de traitement potentielle pour les patients dépourvus d'un donneur de cellules souches hématopoïétiques compatibles allogéniques. Les LV de nouvelle génération porteurs d'un gène ressemblant à la globine ont révolutionné ce domaine en permettant une transduction efficace de cellules souches hématopoïétiques, sans aucune preuve de génotoxicité à ce jour. Plusieurs essais cliniques portant sur différents types de vecteurs sont en cours dans le monde entier ; les premiers résultats sont encourageants en ce qui concerne la production soutenue d'Hb thérapeutique, l'amélioration des paramètres biologiques, une réduction des besoins en transfusion et une meilleure qualité de vie. Des études de suivi à long terme confirmeront l'innocuité de la thérapie génique basée sur le LV.

4. Anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la P-sélectine [9]

Chez des patients atteints de drépanocytose homozygote, d'hémoglobinopathie HbSC et de thalasso-drépanocytose, il a été observé une diminution très significative du nombre de CVO sous crizanlizumab, un Ac monoclonal humanisé dirigé contre la P-sélectine contenue dans les granules de stockage des cellules endothéliales vasculaires et les plaquettes et libérée à la surface de ces cellules lors de leur activation dans un contexte inflammatoire. La P-sélectine initie le processus d'adhésion des leucocytes neutrophiles à l'endothélium vasculaire.

5. Administration orale de glutamine[9]

Le stress oxydatif contribue à la physiopathologie complexe de la drépanocytose. Le NAD⁺ est un cofacteur ubiquitaire d'oxydo-réduction dans les GR et sa forme réduite NADH joue un rôle dans le maintien de l'équilibre oxydo-réductif. Les GR drépanocytaires ont un potentiel d'oxydo-réduction réduit par rapport à des GR normaux. La glutamine ou L-glutamine - un acide aminé - est nécessaire à la synthèse du NAD. La capture de glutamine par les GR drépanocytaires est très supérieure à celle des GR normaux, essentiellement pour augmenter le NAD intracellulaire. La glutamine réduit la fréquence des crises douloureuses, mais le mécanisme de son action n'a pas encore été pleinement élucidé. L'effet de la glutamine pourrait être additif à celui de l'HU.

6. Voxelotor[9]

Le voxelotor constitue une nouvelle approche orale. Il augmente l'affinité de l'Hb pour l'oxygène ce qui inhibe la polymérisation de l'Hb et la déformation des hématies. Or, le pronostic des malades drépanocytaires est d'autant plus sombre que le taux d'Hb est bas. Ces considérations sont à la base de l'étude HOPE (Hemoglobin Oxygen Affinity Modulation to Inhibit HbS Polymérisation). Sur la base du paradigme reliant augmentation de l'Hb et pronostic, le voxelotor a vocation à réduire le risque de crises douloureuses et de modifier le risque de dégâts organiques de la drépanocytose.

7. Administration d'arginine [9]

L'arginine est un acide aminé qui joue un rôle essentiel dans la fabrication de monoxyde d'azote (NO), substance vaso-dilatatrice. Lors des CVO de la drépanocytose, les concentrations d'arginine chutent brusquement, ce qui limite la capacité de production de NO et donc l'aptitude à rouvrir les vaisseaux sanguins obstrués. Au Nigeria, une étude randomisée a montré que l'administration d'arginine toutes les 8 heures (100 mg/kg/dose) chez des enfants hospitalisés pour des CVO sévères, entraîne une diminution importante des douleurs avec une sortie de CVO plus rapide, des besoins en analgésiques moindres et une sortie plus rapide de l'hôpital. Le goût du supplément d'arginine est assez désagréable et il est recommandé de le masquer en le mélangeant à des jus de fruits pour éviter des vomissements. Il s'agit là d'un traitement simple, qui peut être appliqué dès maintenant.

8. Traitements symptomatiques

a. antalgiques[37]

La crise douloureuse est l'événement clinique le plus fréquemment rencontré chez l'adulte drépanocytaire. Elle nécessite la mise en place d'un traitement antalgique rapide et efficace. Avant de débiter un traitement antalgique, il est nécessaire d'évaluer la douleur à l'aide de l'échelle visuelle analogique (EVA), rechercher le nombre de sites douloureux, mesurer la pression artérielle, les fréquences cardiaque et respiratoire, la SpO₂, la température, le poids, et évaluer les antalgiques pris à domicile.

i. morphine

La dose de charge est de 0,1 mg/kg en IV lente. Une réinjection de 3 mg se fait toutes les 5 minutes jusqu'à l'obtention d'une analgésie correcte (douleur cotée inférieure à 4 sur l'EVA). La survenue d'une sédation ou d'une FR < 10/min impose l'arrêt de la titration. Plusieurs antalgiques peuvent être associés pour diminuer les doses de morphiniques :

ii. Hydratation

Une hydratation efficace par voie veineuse est nécessaire jusqu'à la fin de la crise. 1 L du Sérum physiologique est administré, puis G5 % avec NaCl et KCl en fonction du ionogramme sanguin sans dépasser 2 L/j par voie IV. Le risque de surcharge volémique est réel chez certains patients. Il faut changer le cathéter tous les 3 jours.

iii. Paracétamol

4 g par jour au maximum en absence de cytolyse ; passage per os dès que possible. Il peut être associé à la codéine.

iv. Acupan®

20g 4 fois par jour soit par voie IV continue ou discontinue

v. anti-inflammatoires non stéroïdiens

Ils n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans les crises nécessitant le recours à la morphine et sont contre-indiqués en cas de cytolyse, hépatopathie chronique, insuffisance rénale, douleur abdominale et suspicion d'infection ou de grossesse. Il ne faut pas dépasser 3 jours de traitement.

b. L'antibiothérapie[37]

Quel que soit le tableau clinique, toute fièvre supérieure à 38,5 °C justifie l'administration en urgence d'une antibiothérapie à activité antipneumococcique. Tout patient drépanocytaire doit être porteur d'une ordonnance d'amoxicilline orale à 1 g trois fois par jour, à débiter à domicile devant toute fièvre élevée, ce qui ne doit pas dispenser le patient de consulter en urgence un médecin par la suite.

En cas de signes cliniques de sepsis grave ou choc septique : Débuter après deux hémocultures prélevées à 5 min d'intervalle une antibiothérapie par céfotaxime en IV (2 g × 3/j) + gentamicine en IV (5 mg/kg/j en une injection).

En cas de pneumopathie : amoxicilline 3 g/j en IV (associé à la spiramycine en IV 1,5 MUI × 3/j si présence de signe de gravité). Un relais oral (amoxicilline 3 g/j + spiramycine 3 MUI × 3/j) doit être envisagé si il y a une amélioration des signes cliniques. La durée totale de l'antibiothérapie est de 7 jours.

L'antibiothérapie devra systématiquement être réévaluée en fonction des résultats bactériologiques et de l'évolution.

c. L'étiléfrine[15], [37]

Le traitement de l'accès de priapisme aigu est une urgence. Il repose sur l'injection intracaverneuse de 10 mg (soit une ampoule de 1 mL) d'un alpha-agoniste, l'étiléfrine (Effortil®), à répéter 20 minutes plus tard si la détumescence ne se produit pas. Si ce traitement est inefficace ou si l'accès dure depuis plus de 3 heures, une hospitalisation est nécessaire. Il est alors réalisé un drainage sans lavage, sous anesthésie locale, jusqu'à obtention de sang rouge, suivi d'une injection d'étiléfrine. En cas d'échec des mesures précédentes, un geste chirurgical sera proposé (Anastomose cavernospongieuse, Dérivation par un shunt saphénocaverneux ou Shunt distal).

d. Chélateurs de fer[37]

Un traitement chélateur du fer doit être recommandé pour les patients ayant eu de multiples transfusions (plus de 20 culots reçus ou programme transfusionnel se poursuivant), une ferritinémie supérieur à 1000 µg/L et une IRM en faveur d'une surcharge en fer notable (plus de 125 µmol/g de foie). Seuls la déféroxamine (Desféral®) et le déférasirox (Exjade®) ont actuellement l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de la surcharge martiale chez les patients drépanocytaires. La défériprone (Ferriprox®) peut être utilisée hors AMM en cas d'intolérance ou de contre-indication à ces deux traitements (Tableau 16).

La surveillance de la tolérance sera adaptée au produit utilisé. Un audiogramme et un bilan ophtalmologique régulier doivent être réalisés pour surveiller la tolérance du déférasirox (Exjade®) et de la déféroxamine (Desféral®). L'efficacité du traitement pourra être jugée sur une ferritinémie tous les 3 mois, l'IRM hépatique, et la surveillance des lésions organiques éventuelles (cœur, insuffisances endocriniennes, etc.). Le traitement sera interrompu lorsque la ferritinémie est inférieure à 500 µg/L.

Molécules	Déféroxamine (Desféral®)	Déférasirox (Exjade®)	Défériprone (Ferriprox®)
Autorisation de mise sur le marché	Traitement de première intention : drépanocytose, thalassémies, myélodysplasies	Traitement de deuxième intention quand le Desféral® est contre-indiqué ou inadapté : drépanocytose, thalassémies, myélodysplasies	Traitement de deuxième intention quand le Desféral® est contre-indiqué ou inadapté : thalassémies
Posologie/jour	10-50 mg/kg	10-30 mg/kg	75-100 mg/kg
Voie et mode d'administration	Parentérale : injection sous-cutanée 8-12 h/j en continu (ou intraveineux)	Orale : 1 prise/j	Orale : 3 prises/j
Principaux effets secondaires chez l'adulte	Réaction locale au point d'injection Troubles ophtalmologiques (cataracte) et auditifs Allergies	Augmentation de la créatininémie Troubles digestifs : nausées, diarrhée Rash cutané Élévation des transaminases Troubles ophtalmologiques et auditifs (peu fréquents) Insuffisance rénale aiguë	Agranulocytose Troubles digestifs : nausées, vomissements Arthropathies Élévation des transaminases
Bilan préthérapeutique et de surveillance	Audiogramme et examen ophtalmologique β-HCG	Audiogramme et examen ophtalmologique, créatininémie, transaminases, β-HCG	Audiogramme et examen ophtalmologique, créatininémie, transaminases, β-HCG, hémogrammes très réguliers
Contre-indications	Hypersensibilité au produit Insuffisance rénale sévère non dialysée Infection bactérienne évolutive Grossesse ou allaitement	Clairance de la créatinine < 60 mL/min Hypersensibilité au produit Insuffisance hépatique sévère Non recommandée pendant la grossesse ou l'allaitement	Neutropénie profonde ou antécédent d'agranulocytose Hypersensibilité au produit Grossesse ou allaitement

Tableau XVI: Principales caractéristiques des trois chélateurs de fer[37]

e. Mesures preventives

i. Règles hygiénodietétiques conseillées[15]

- Toujours boire abondamment. Plus encore en cas d'effort, de forte chaleur, de fièvre, de diarrhée ou de vomissements.
- Avoir un rythme de vie régulier, avec un sommeil suffisant, éviter les efforts intenses.
- Ne pas s'exposer au froid.
- Ne pas faire d'effort violent, de plongée en apnée, de séjours en altitude, de voyages en avion non pressurisé (au-dessus de 1 500-2 000 m).
- Éviter le port de vêtements serrés.
- Avoir un suivi dentaire systématique (au moins une fois par an).
- Ne pas consommer d'alcool ou de tabac.
- Ne pas commencer un traitement par corticoïdes sans précaution (risque de déclencher une crise grave). Si l'indication est formelle, faire auparavant un échange transfusionnel.

f. Prévention des infections[13]

Le calendrier vaccinal habituel doit être respecté et la vaccination antipneumococcique doit être répétée tous les 3 à 5 ans (vaccin Pneumo 23®). Le vaccin antigrippal doit être effectué à chaque automne. En cas de voyage en pays d'endémie, une prophylaxie antipalustre adaptée doit être prescrite. L'administration préventive quotidienne de pénicilline V (Oracilline® : 50 000 à 100 000 U/kg/j, en deux à trois prises) est instaurée chez l'enfant dès le diagnostic est posé.

ii.Folates (vitamine B9)[37]

Une supplémentation en acide folique (Spéciafoldine® 5 mg) est indispensable chez le patient drépanocytaire : 5 mg par jour au long cours et 10 mg par jour au cours des CVO et de la grossesse.

B. THALASSEMIES

1. Chélateurs de fer[21]

Tous les patients atteints de TM et la majorité de ceux atteints de TI sont exposés à une hémochromatose plus ou moins importante, en raison respectivement des transfusions itératives ou de l'hyper-absorption intestinale de fer. Dans la TM la surcharge martiale est principalement transfusionnelle, chaque concentré de GR apportant environ 200 mg de fer pour lequel l'organisme ne dispose pas de voie naturelle d'élimination. Le but du traitement chélateur est donc de maintenir des concentrations tissulaires en fer n'induisant pas de lésions cellulaires. Il est débuté après 10 à 20 transfusions ou lorsque la ferritinémie dépasse 1 000 µg/L, en règle après l'âge de 2 ans.

Le suivi régulier des ferritinémies (typiquement tous les 3 mois) est l'élément biologique le plus utilisé en pratique courante du fait de sa simplicité. Schématiquement, des valeurs répétées supérieures à 2 500 µg/L exposent fortement aux complications cardiaques, tandis qu'une ferritinémie entre 500 et 1 000 µg/L est considérée comme acceptable et représente souvent l'objectif thérapeutique attendu. Il faut néanmoins toujours garder à l'esprit les éléments suivants : une valeur unique n'est pas informative car l'inflammation, l'hémolyse ou des hépatopathies aiguës ou chroniques entraînent une augmentation de la ferritinémie ; les valeurs de ferritinémies sous-estiment souvent la surcharge martiale réelle, surtout au niveau cardiaque et dans la TI.

Plusieurs méthodes existent pour déterminer la concentration en fer hépatique (CFH). Un traitement chélateur optimal la maintient entre 3,2 et 7 mg/g de foie sec et, quand elle dépasse 15 mg/g de foie sec, le patient est exposé à un fort risque d'aggravation de sa fibrose hépatique. La ponction biopsie hépatique (PBH) est en théorie l'examen de référence pour apprécier la CFH car elle permet en plus d'apprécier le stade de fibrose. Cependant, la PBH est trop invasive pour un suivi régulier et la CFH peut être faussée en cas de cirrhose ou de prélèvement insuffisant. Dans ce contexte, c'est l'IRM hépatique qui peut être considéré comme la méthode de référence.

L'IRM cardiaque, via la mesure du temps de relaxation $T2^*$, permet également d'évaluer de façon très fiable la surcharge tissulaire myocardique. Schématiquement, un $T2^*$ inférieur à 10 ms est associé à une surcharge en fer sévère et à un fort risque de défaillance cardiaque dans l'année. À l'inverse, un $T2^* > 20$ ms est associé à un bon pronostic. L'IRM cardiaque permet également le calcul fiable et reproductible de la fraction d'éjection systolique (FES). Les recommandations du Centre de référence des thalassémies sont de la réaliser tous les 6 mois à 2 ans à partir de l'âge de 10-12 ans.

Trois molécules sont disponibles pour la chélation des patients TM et/ou TI:

a. la déféroxamine (DFO) ou Desferal® est la plus ancienne des trois. Elle est administrée aux patients TM à une posologie d'environ 40 mg/kg/jour avec une amélioration nette de leur espérance de vie et de la morbidité cardiaque, hépatique et endocrinienne. La DFO agit majoritairement au niveau hépatique et elle est donc très efficace pour réduire la ferritinémie au long cours.

Ses effets secondaires sont de type neurosensoriel avec de possibles troubles auditifs et visuels, le plus souvent réversibles à l'arrêt du traitement. On note également une atteinte des cartilages épiphysaires et vertébraux pouvant affecter la croissance, ce qui justifie des posologies moindres chez le jeune enfant. En fait, le principal inconvénient de la DFO est son mode d'administration standard qui est extrêmement contraignant et qui nuit donc beaucoup à son observance, particulièrement chez les adolescents et les jeunes adultes : perfusion sous-cutanée de 8 à 12 heures 5 à 7 jours par semaine, réalisée en ambulatoire par pompe portable ou infuseur ;

b. la défériprone (DFP) ou Ferriprox®, chélateur actif par voie orale, est indiquée lorsque le traitement par DFO est contre-indiqué ou inadéquat. Elle est prescrite à la posologie de 75 mg/kg/jour répartis en 3 prises. Elle agit principalement sur le fer stocké au niveau cardiaque (nette amélioration de la FES), effet amplifié en cas d'association à la DFO en bithérapie. Les ferritinémies sont également très améliorées par le traitement DFP mais, en revanche, l'effet sur le CFH est inconstant.

L'hémogramme est le principal élément de surveillance d'un patient sous DFP et son contrôle hebdomadaire est recommandé en raison d'un risque d'agranulocytose (réversible à l'arrêt du traitement), qui apparaît avec une fréquence de l'ordre de 0,5 pour 100 patients-année. Dans ce cas, la DFP est immédiatement arrêtée et sa réintroduction est ensuite contre-indiquée ;

c. le déférasirox (DFX) ou Exjade®, chélateur actif par voie orale, est le traitement de première intention des patients thalassémiques âgés de plus de 6 ans recevant des transfusions fréquentes et présentant une surcharge en fer post-transfusionnelle. En cas de contre-indication ou d'inadéquation de la DFO, il est

également indiqué chez l'enfant de 2 à 6 ans ou chez les patients thalassémiques moins transfusés. Le DFX est efficace sur la sidérose hépatique et cardiaque même si l'effet hépatique sur la CFH prédomine. Cette molécule présente également le gros avantage d'être administrée en une unique prise quotidienne à la dose de 20 à 30 mg/kg/jour.

Environ 15 % des patients TI atteignent, au bout d'un à deux ans de traitement à des doses plus faibles que dans la TM (5 à 20 mg/kg/j), une CFH < 3 mg/g de foie sec qui correspond à une charge en fer normale de l'organisme. En revanche, l'effet sur la sidérose cardiaque semble limité aux patients pour lesquels la surcharge hépatique en fer n'est pas trop importante. L'association DFX + DFO s'est révélée efficace pour diminuer à la fois la sidérose cardiaque et hépatique sans effet secondaire notable chez des patients TM.

Les principaux effets secondaires sont les rashes cutanés, les troubles digestifs et l'atteinte rénale glomérulaire ou tubulaire. La clairance de la créatinine doit donc être régulièrement contrôlée, de même que la phosphorémie, les transaminases et l'apparition d'une protéinurie. Une étude rétrospective récente, sur une petite cohorte d'enfants TM, a suggéré une possible toxicité tubulaire du DFX entraînant acidose métabolique et troubles électrolytiques.

2. Splénectomie[45], [46]

Les arguments principaux pour la splénectomie dans la TM dépendante de la transfusion sont la diminution de la destruction érythrocytaire et des besoins transfusionnels avec l'objectif au long cours de la réduction de la surcharge martiale. La splénectomie est plus fréquemment indiquée dans la TI que dans la TM pour réduire le degré d'anémie, réduire ou stopper les transfusions occasionnelles.

Les principales indications de splénectomie sont résumées dans le tableau 17.

Il existe actuellement 4 approches pour réaliser une splénectomie : la splénectomie totale par voie ouverte, par voie laparoscopique, la splénectomie partielle et la réduction splénique par embolisation tissulaire. La splénectomie totale est recommandée pour réduire la consommation érythrocytaire excessive et la surcharge martiale qui en découle. Les deux procédures chirurgicales employées sont la splénectomie à ciel ouvert et la splénectomie par laparoscopie. Toute chirurgie splénique doit inclure la recherche attentive de rates accessoires. Dans certains cas, la mise en évidence d'anomalies des voies biliaires conduira à une cholécystectomie dans le même temps que la splénectomie.

Les complications péri-opératoires comprennent : saignements, atélectasies et abcès sous phréniques. La thrombose post-opératoire est fréquente en association de numération plaquettaire atteignant 1.000.000 à 2.000.000/mm³. Toutes les guidelines recommandent la prophylaxie péri-opératoire des événements thrombotiques en cas de thrombocytose. L'aspirine faible dose (80 mg/kg/jour) peut être utilisée chez les patients présentant une thrombocytose et l'anticoagulation chez les patients ayant des antécédents thrombo-emboliques ou d'autres facteurs de risque.

Les principaux effets secondaires de la splénectomie sont les sepsis, la thrombophilie, l'HTAP et la surcharge martiale. L'introduction d'une vaccination anti-pneumococcique en routine et l'antibiothérapie prophylactique permettent la prévention des infections dans les 2 à 4 années critiques au décours de la splénectomie (FIGURE 24). La splénectomie doit être évitée chez les enfants de moins de 5 ans du fait du risque significativement plus élevé de sepsis fulminant post-splénectomie.

INDICATION	COMMENTAIRE
Augmentation des besoins transfusionnels empêchant un contrôle optimal de la surcharge martiale par traitement chélateur	- Volume transfusionnel annuel (75% de l'hématocrite) utilisé comme seuil d'une augmentation des besoins transfusionnels (200–220 ml/kg/ an) - Une alloimmunisation, une infection intercurrente ou un programme transfusionnel insuffisant doivent être éliminés
Hypersplénisme	Cytopénies
Splénomégalie symptomatique	- Symptômes associés comme des douleurs de l'hypochondre gauche ou des troubles de la satiété - Splénomégalie massive avec risque de rupture splénique

Tableau XVII: Indications de la splénectomie dans la thalassémie majeure[45]

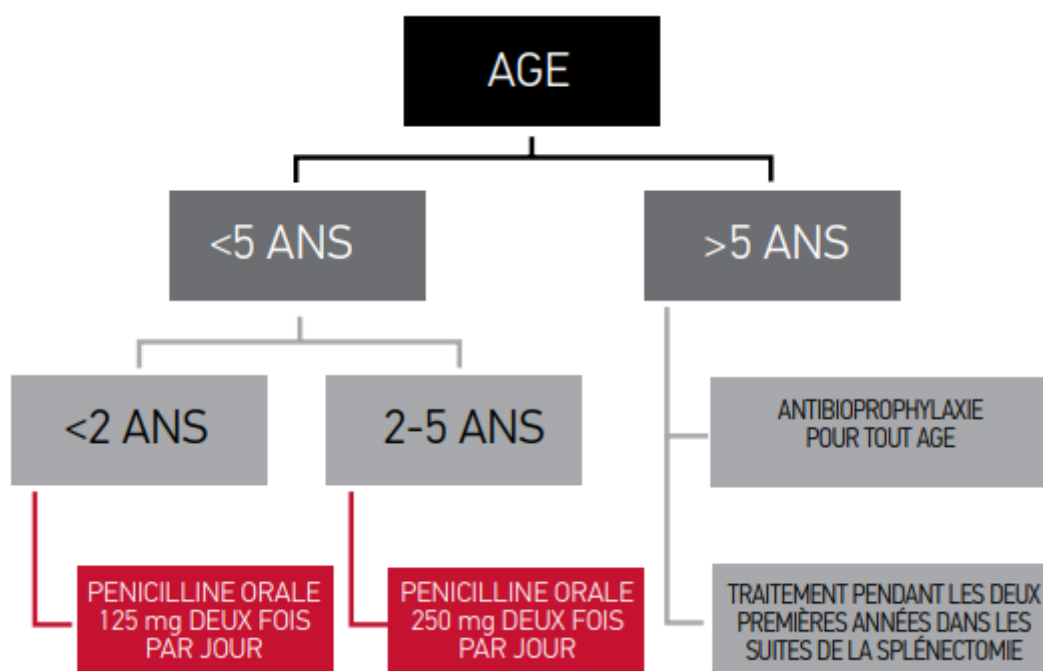


Figure 24: L'antibioprophylaxie chez les patients splénectomisés[45]

3. Inducteurs d'Hb F[45]

Bien qu'il y ait eu des succès dans un nombre limité d'essais utilisant des inducteurs d'Hb F, il n'y a pas un seul agent qui a démontré un succès universel. En outre, les études des divers inducteurs Hb F sont biaisées par l'hétérogénéité des objectifs de ces études et des populations de patients atteints de β -thalassémie

a. La 5-azacytidine et la decitabine

Dans des études à court terme, il y avait une forte induction d'HbF observée chez les patients β -thalassémique. Par la suite, d'autres études ont été limitées en raison des inquiétudes sur les effets néfastes à long terme de l'utilisation de ce médicament. La décitabine (5-aza-2'-deoxycytidine) est un analogue du 5-azacytidine ayant un meilleur profil de sécurité. Une seule étude pilote a montré que la décitabine, en sous cutanée, à la dose de 0.2mg/kg deux fois par semaine pendant 12 semaines, augmentait l'hémoglobine totale de 7.88 à 9.04 g/ et la valeur absolue d'hémoglobine fœtale de 3.64g/dl à 4.29g/dl chez cinq patients atteints de β -thalassémie intermédiaire.

b. L'hydroxyurée (HU)

À ce jour, seule l'HU (Hydréa®, Siklos®) a franchi la barrière des essais cliniques et est à présent utilisée assez largement dans la TI avec une efficacité chez environ 50 % des patients. C'est un agent cytotoxique qui inhibe la ribonucléotide réductase et donc ralentit la progression dans le cycle cellulaire. Les principales indications de la mise sous HU sont l'anémie sévère et/ou les tumeurs hématopoïétiques extra-médullaires. Les doses utilisées sont de l'ordre de 16 mg/kg/j, soit environ 2 fois moins que dans la drépanocytose. Un certain

nombre d'études ont montré un net avantage de l'utilisation de cet agent chez certains patients. Cela comprend une réduction du besoin transfusionnel, une augmentation du taux d'hémoglobine, une diminution des marqueurs de l'érythropoïèse inefficace, et une diminution de la morbidité

c. Les acides gras à chaînes courtes

L'observation que les nourrissons de mères diabétiques avaient une transition retardée de l'HbF à l'Hb adulte a conduit à l'hypothèse que les acides gras à chaîne courte, tel que le butyrate pourraient agir comme des inducteurs de HbF. Cela a conduit à un premier essai, où il était réalisé une perfusion de butyrate d'arginine (à une dose de 500 mg / kg / jour) pendant 2-3 semaines chez trois patients bêta-thalassémiques, qui a montré de façon prometteuse une diminution du déséquilibre de production des chaînes de globine. Une étude de cohorte séparée de traitement par du phénylbutyrate de sodium, par voie orale, à une dose de 20 g / jour pendant 41 à 460 jours, a montré que quatre des 11 patients β -thalassémiques avaient augmenté leurs taux d'hémoglobine total à plus de 1 g / dl avec une augmentation de la production d'HbF.

d. Agents stimulants de l'érythropoïèse

L'utilisation de l'érythropoïétine humaine recombinante ou d'agent stimulant de l'érythropoïèse récent comme la darbépoïétine alfa chez les patients β -thalassémiques sont associées à une augmentation du niveau de l'Hb totale. Il a été démontré que la combinaison de l'hydroxyurée et de l'érythropoïétine (50.000 U, trois fois par semaine) est associé à des élévations plus importantes du niveau d'hémoglobine totale par rapport à l'hydroxyurée seul (1,7 par rapport à 2 g / dl à l'issue de 6 mois de traitement) chez les patients atteints de β -thalassémies intermédiaires.

e. Thalidomide

La thalidomide, un médicament connu pour ses propriétés immunomodulatrices et antiangiogéniques, a récemment été suggéré comme induisant l'expression de γ -globine et augmente la prolifération de cellules érythroïdes en utilisant des modèles de culture in vitro. Deux rapports de cas ont montré que la thalidomide à la dose de 75-100 mg / kg / jour provoquait une augmentation progressive et rapide du taux d'hémoglobine totale et de l'HbF chez les patients thalassémiques majeurs.

f. Sotatercept®[21]

Le Sotatercept® (ACE-011) est une protéine de fusion qui constitue le premier représentant de la classe des récepteurs de l'activine de type IIA. Il a initialement été mis au point pour le traitement de l'ostéoporose mais, au cours des essais cliniques, les investigateurs se sont rendu compte d'une augmentation du taux d'hémoglobine chez des volontaires sains. Le Sotatercept® a par conséquent été testé chez un modèle murin de TM où il a entraîné une réduction significative de l'érythropoïèse inefficace avec amélioration de l'anémie, diminution du volume de la rate et du niveau d'hémochromatose. Ces résultats très prometteurs ont déclenché la réalisation d'une étude clinique multicentrique de phase IIa dans laquelle les investigateurs ont testé l'efficacité et la non-toxicité du Sotatercept administré en sous-cutané toutes les trois semaines aux doses de 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg et 0,5 mg/kg chez des patients atteints de TM ou de TI. Les résultats obtenus ont montré une amélioration de l'anémie dose-dépendante avec un profil de tolérance correct, ce qui justifiera l'évaluation complémentaire de la relation dose-efficacité à une plus grande échelle.

4. Greffe des cellules souches hématopoïétiques[21]

La greffe allogénique de CSH reste actuellement la seule thérapeutique curative de la maladie. La moelle osseuse ou le sang de cordon donnent des résultats à peu près équivalents, mais on évitera en revanche d'utiliser des CSH obtenues à partir de sang périphérique en raison d'un risque accru de réaction chronique du greffon contre l'hôte.

Aujourd'hui, la recommandation est de greffer dès que possible un enfant TM dès lors qu'il a un frère ou une sœur HLA-compatible puisque la probabilité de survie sans maladie après greffe géno-identique dépasse les 80 % pour les enfants de moins de 14 ans. Les greffes à partir de donneur non apparenté ne se discutent actuellement que dans des circonstances particulières, essentiellement en cas d'impossibilité de poursuivre le traitement transfusionnel ou chélateur. Les greffes chez l'adulte ne sont envisagées qu'au sein d'études cliniques contrôlées et en cas de parfaite chélation puisqu'il a été clairement démontré que l'état clinique du patient avant la greffe était le plus fort facteur permettant de prédire son succès. Ceci a été formalisé par la classification de Lucarelli qui, en fonction de la présence ou non des 3 facteurs de risque que sont l'hépatomégalie, la fibrose portale et la chélation insuffisante, classe les patients en trois classes de risque relativement au succès de la greffe.

Le conditionnement chimiothérapique pour une greffe de CSH dans un cadre de TM ou de TI est en règle générale forte car il faut au préalable « éliminer » une moelle érythroïde hyperplasique afin de permettre la prise du greffon. Pendant des années, le conditionnement-type incluait busulfan (14 mg/kg) et cyclophosphamide (120 à 200 mg/kg). Depuis quelques années, l'addition d'azathioprine, d'hydroxyurée et de fludarabine a permis d'améliorer

grandement la survie sans rechute, principalement chez les patients à risque. Pour ce qui est de la prévention du risque de réaction du greffon contre l'hôte, la combinaison ciclosporine + méthotrexate est la plus souvent utilisée.

Lorsque la greffe est un succès et qu'il persiste une surcharge en fer importante, les saignées répétées sont indiquées, permettant une déplétion du fer hépatique et prévenant l'évolution de la fibrose hépatique. Les anomalies du développement pubertaire sont fréquentes et l'infertilité est quasi constante chez les patientes greffées avec la préparation standard par busulfan et cyclophosphamide. Chez le garçon, si le développement pubertaire est en règle normal, le retentissement sur la spermatogenèse, encore mal évalué, est probable

5. Thérapie génique[21], [45]

Le but du transfert de gènes de la globine est de restaurer la capacité des propres cellules souches hématopoïétiques du sujet thalassémique à générer des globules rouges avec une teneur en hémoglobine normale. Les propres CSH du patient sont les cellules dans lesquelles le vecteur portant le gène de globine doit être transféré afin d'obtenir des avantages à long terme, parce que ces cellules peuvent persister pendant des années et sont les seules cellules capables de produire en permanence toutes les lignées hématopoïétiques, y compris la lignée érythroïde et les globules rouges. Le but de cette thérapie est donc de parvenir à l'indépendance transfusionnelle sans encourir les risques de la transplantation de moelle osseuse provenant d'un donneur non géno-identique. Pour les patients qui n'ont pas de donneur HLA compatible et qui ont donc un risque plus élevé de mortalité après la transplantation allogénique de CSH, le transfert de gènes de globine dans les cellules souches autologues offre la perspective d'une thérapie curative à base de cellules souches.

Le premier essai clinique de thérapie génique dans la β -thalassémie a été initié en 2007 chez un patient souffrant d'une thalassémie intermédiaire sévère de génotype β^E/β^0 - thalassémie qui nécessitait des transfusions régulières de globules rouges. Les cellules CD34⁺ du patient transduites à l'aide d'un vecteur lentiviral dédié ont été transplantées après conditionnement myéloablatif et leur taux s'est stabilisé aux alentours de 10 % 30 mois après la greffe. Ceci a permis au patient de devenir transfuso-indépendant puisque son taux moyen d'Hb a atteint environ 9 g/dL contre 6 à 7 g/dL auparavant. L'analyse des sites d'intégration du vecteur dans les cellules sanguines a révélé chez ce patient, la dominance partielle d'un clone dans lequel le vecteur s'est inséré au niveau du gène HMGA2. Ce clone s'est stabilisé au bout de quelques années et aucun processus leucémique n'est apparu.

6. Acide folique[39]

Une prise quotidienne d'acide folique (vitamine B9) est recommandée en cas de TI. L'acide folique intervient dans la fabrication des globules rouges qui est accélérée en cas de thalassémie. Les besoins en acide folique sont donc plus importants. Une posologie de 0.5 à 1 mg/jour per os permet la correction de l'anémie.



Conclusion

Malgré leurs raretés, les hémoglobinopathies sont les maladies génétiques les plus répandus dans le monde. Elles constituent un problème majeur de santé publique vu leurs tableaux cliniques graves et donc nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire.

L'électrophorèse constitue l'examen de base pour le diagnostic des hémoglobinopathies.

La transfusion sanguine un élément fondamental du traitement des malades atteints des hémoglobinopathies. Elle permet de diminuer la gravité des CVO lors des drépanocytoses en pratiquant des transfusions ponctuelles et des saignées, et de corriger l'anémie lors des TM et certaines TI en suivant un programme transfusionnel à long terme. Mais elle est encore responsable de plusieurs complications, notamment l'allo-immunisation, le risque infectieux et la surcharge en fer chez les patients polytransfusés.

La greffe médullaire peut être une alternative de la transfusion. Elle peut être pratiqué chez des patients atteints des hémoglobinopathies à un âge précoce, ou avant que les complications dues à la surcharge en fer ne se soient développées si un frère ou une sœur HLA identique est disponible.

Une autre possibilité de traitement curatif des hémoglobinopathies en cours d'étude est la thérapie génique.

La prévention des hémoglobinopathies se fait par le dépistage du couple avant le mariage. Le défi actuel est de mieux prévenir les complications chez l'adulte.



Résumés

RESUME

Titre: Particularités transfusionnelles lors des hémoglobinopathies

Auteur: LAGZIRI AYOUB

Rapporteur: Mr. Abdelkader BELMEKKI

Mots clés: transfusion sanguine, drépanocytose, thalassémie, hémoglobinopathies

Les hémoglobinopathies sont l'ensemble d'anomalies quantitatives causant les thalassémies, et/ou qualitatives à l'origine de la génération des hémoglobines anormales.

La drépanocytose est due à une mutation ponctuelle dans la chaîne β globine à la sixième position provoquant une substitution de l'acide glutamique par la valine et formant une hémoglobine S qui se polymérise en état de déshydratation ou d'acidose.

La thalassémie est définie par un tableau clinique résultant d'une diminution quantitative de la synthèse d'une chaîne de globine. L' α ou la β -thalassémie vont être déterminés Selon la nature de la chaîne touchée. Plusieurs formes cliniques se manifestent en fonction du nombre des chaines manquantes.

La transfusion sanguine, associée à la prise en charge de ses complications comme les risques infectieux, alloimmunisations, réactions fébriles, réactions allergiques et l'hémochromatose traitée par les chélateurs de fer, est une thérapeutique nécessaire dans les drépanocytoses, les formes majeures et certaines intermédiaires des thalassémies. La splénectomie, les inducteurs d'hémoglobine fœtale et la greffe médullaire peuvent être aussi utilisées. Les hémoglobinopathies peuvent être évitées par le dépistage du couple avant le mariage. La thérapie génique, une thérapie d'avenir, a prouvé son efficacité dans le traitement.

L'objectif de notre travail est de montrer l'importance de la transfusion sanguine dans la prise en charge des hémoglobinopathies.

SUMMARY

Title: Transfusional particularities in hemoglobinopathies

Author: LAGZIRI AYOUB

Advisor: Mr. Abdelkader BELMEKKI

Keywords: blood transfusion, sickle cell disease, thalassemia, hemoglobinopathies

Hemoglobinopathies are the set of quantitative anomalies causing thalassemias, and/or qualitative anomalies causing the generation of abnormal hemoglobins.

Sickle cell disease is due to a punctual mutation in the β globin chain at the sixth position causing a substitution of glutamic acid by valine and forming a hemoglobin S that polymerizes in a dehydrated or acidotic state.

Thalassemia is defined by a clinical picture resulting from a quantitative decrease in the synthesis of a globin chain. The α or β -thalassemia will be determined according to the nature of the affected chain. Several clinical forms manifest themselves according to the number of missing chains.

Blood transfusion, associated with the management of its complications such as infectious risks, alloimmunizations, febrile reactions, allergic reactions and hemochromatosis treated by iron chelators, is a necessary therapy in sickle cell disease, major and some intermediate forms of thalassemia. Splenectomy, fetal hemoglobin inducers, and bone marrow transplantation could also be used. Hemoglobinopathies can be avoided by screening the couple before marriage. Gene therapy, a therapy of the future, has proven its effectiveness in treatment.

The aim of our work is to show the importance of blood transfusion in the management of hemoglobinopathies.

ملخص

العنوان: الخصوصيات التحاقنية اثناء اضطرابات الهيموغلوبين

الكاتب: أيوب لكزيري

المشرف: ذ. عبد القادر بالمكي

الكلمات الأساسية: تحاقن الدم، فقر الدم المنجلي، التلاسييميا، اضطرابات الهيموغلوبين

اضطرابات الهيموغلوبين هي مجموعة من الشذوذات الكمية المسببة لمرض التلاسييميا و / أو الشذوذات النوعية في أصل إنتاج الهيموغلوبين غير الطبيعي

ينتج مرض الخلايا المنجلية عن طفرة نقطية في سلسلة بيتا غلوبين في الموضع السادس مما يؤدي إلى استبدال حمض الجلوتاميك بواسطة حمض الفالين وتشكيل الهيموغلوبين S الذي يتبلر في حالة الجفاف أو الحمض

يُعرّف التلاسييميا بالصورة السريرية الناتجة عن الانخفاض الكمي في تخليق سلسلة الغلوبين. سيتم تحديد التلاسييميا ألفا أو بيتا اعتمادًا على طبيعة السلسلة المصابة. تظهر عدة أشكال سريرية اعتمادًا على عدد السلاسل المفقودة.

يعتبر تحاقن الدم، إضافة إلى إدارة مضاعفاته مثل المخاطر المعدية، التحصين الخيفي، التفاعلات الحمية، التفاعلات التحسسية، وداء ترسب الأصبغة الدموية المعالج بمخلبات الحديد، علاجًا ضروريًا لمرض الخلايا المنجلية، للأشكال الرئيسية ولبعض الأشكال المعتدلة للتلاسييميا. يمكن أيضًا استخدام استئصال الطحال ومحرضات الهيموجلوبين الجنيني وزرع نخاع العظم. يمكن منع حصول اضطرابات الهيموغلوبين عن طريق فحص الزوجين قبل الزواج. أثبت العلاج الجنيني، وهو علاج المستقبل، فعاليته في العلاج.

الهدف من عملنا هو إظهار أهمية تحاقن الدم في إدارة اضطرابات الهيموغلوبين



Bibliographie

- [1] **F. Driss, S. Saheb, O. Garraud, et F. Heschmati**, « Médecine transfusionnelle : au-delà de l'apport de facteurs déficitaires », *Presse Médicale*, vol. 44, n° 2, p. 221-226, févr. 2015, doi: 10.1016/j.lpm.2014.07.025.
- [2] **H. Wajcman**, « Hémoglobines : structure et fonction », *EMC - Hématologie*, vol. 2, n° 3, p. 145-157, sept. 2005, doi: 10.1016/j.emch.2005.08.001.
- [3] **B. Baudin**, « Les hémoglobines normales et pathologiques », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2016, n° 481, p. 27-34, avr. 2016, doi: 10.1016/S1773-035X(16)30126-5.
- [4] **B. J. Bain, Éd.**, « Haemoglobin and the Genetics of Haemoglobin Synthesis », in *Haemoglobinopathy Diagnosis*, Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd, 2006, p. 1-25.
- [5] **N. Couque, E. Trawinski, et J. Elion**, « Génétique des maladies de l'hémoglobine », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2016, n° 481, p. 49-60, avr. 2016, doi: 10.1016/S1773-035X(16)30128-9.
- [6] **D. Labie et R. Krishnamoorthy**, « Activation des gènes de l'hémoglobine au cours du développement », *médecine/sciences*, vol. 4, n° 7, p. 427, 1988, doi: 10.4267/10608/3852.
- [7] **D. Labie et J. Elion**, « Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine », *EMC - Hématologie*, vol. 2, n° 4, p. 220-239, déc. 2005, doi: 10.1016/j.emch.2005.10.001.

- [8] **F. B. Piel**, « Distribution géographique de la drépanocytose en 2010 », *médecine/sciences*, vol. 29, n° 11, p. 965-967, nov. 2013, doi: 10.1051/medsci/20132911012.
- [9] **A. Pierre et G. Bernard-Alex**, « Hémoglobinoses Actualités 2020 », *www.medecinetropicale.com*, oct. 2020, [En ligne]. Disponible sur: <http://medecinetropicale.free.fr/cours/hemoglobinoses.pdf>.
- [10] **S. Mattioni, K. S. Stojanovic, R. Girot, et F. Lionnet**, « La drépanocytose en France », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2016, n° 481, p. 61-66, avr. 2016, doi: 10.1016/S1773-035X(16)30129-0.
- [11] **F. Dahmani, S. Benkirane, J. Kouzih, A. Woumki, H. Mamad, et A. Masrar**, « Profil épidémiologique des hémoglobinopathies: étude autour du cas index: étude transversale descriptive », *Pan Afr. Med. J.*, vol. 27, 2017, doi: 10.11604/pamj.2017.27.150.11477.
- [12] « LA DRÉPANOCYTOSE DANS LA RÉGION AFRICAINE : SITUATION ACTUELLE ET PERSPECTIVES », *Organ. Mond. Santé*, juin 2006, [En ligne]. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/5600/AFR_RC56_17_DREPANOCYTOSE_REGION_AFRICAINE_fr%5B1%5D.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- [13] **M. de Montalembert et R. Girot**, « Drépanocytose chez l'enfant », *EMC - Pédiatrie - Mal. Infect.*, vol. 8, n° 2, p. 1-9, avr. 2013, doi: 10.1016/S1637-5017(13)61616-6.

- [14] **P. Renaudier**, « Physiopathologie de la drépanocytose », *Transfus. Clin. Biol.*, vol. 21, n° 4-5, p. 178-181, nov. 2014, doi: 10.1016/j.traccli.2014.08.139.
- [15] **F. Lionnet, K. Stankovic, et R. Girot**, « Drépanocytose de l'adulte », *EMC - Hématologie*, vol. 4, n° 2, p. 1-19, janv. 2009, doi: 10.1016/S1155-1984(09)49949-7.
- [16] **D. Bachir**, « La Drépanocytose », *Rev. Francaise Lab.*, p. 29-35, juill. 2000, doi: 10.1016/s0338-9898(00)80307-8.
- [17] **M.-H. Odièvre, E. Verger, A. C. Silva-Pinto, J. Elion, et L. Pauling**, « Pathophysiological insights in sickle cell disease », p. 7.
- [18] **P. F. Galacteros**, « Editeur scientifique : Professeur Nicole Casadevall », p. 5.
- [19] **L. A. Menapace et S. L. Thein**, « COVID-19 and sickle cell disease », *Haematologica*, vol. 105, n° 11, p. 2501-2504, nov. 2020, doi: 10.3324/haematol.2020.255398.
- [20] **L. Hessissen et M. Harif**, « Quelles nouveautés dans la thalassémie ? », vol. 2, p. 11, 2010.
- [21] **P. Joly, C. Pondarre, et C. Badens**, « Beta-thalassemias: molecular, epidemiological, diagnostical and clinical aspects », *Ann. Biol. Clin. (Paris)*, vol. 72, n° 6, p. 639-668, nov. 2014, doi: 10.1684/abc.2014.1015.

- [22] **R. Mouélé, O. Pambou, J. Feingold, et F. Galactéros**, « δ -Thalassemia in Bantu Population from Congo-Brazzaville: Its Interaction with Sickle Cell Anemia », *Hum Hered*, p. 8.
- [23] **F. E. Chen et al.**, « Genetic and Clinical Features of Hemoglobin H Disease in Chinese Patients », *N. Engl. J. Med.*, vol. 343, n° 8, p. 544-550, août 2000, doi: 10.1056/NEJM200008243430804.
- [24] **D. J. Weatherall**, « Phenotype—genotype relationships in monogenic disease: lessons from the thalassaemias », *Nat. Rev. Genet.*, vol. 2, n° 4, p. 245-255, avr. 2001, doi: 10.1038/35066048.
- [25] « **L’alpha-thalassémie** », *Encycl. Orphanet Gd. Public*, avr. 2010, [En ligne]. Disponible sur:
www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Alphathalassemie-FRfrPub50v01.pdf.
- [26] **L. H. Cornelis et R. H. Douglas**, « α -thalassaemia », *Orphanet J. Rare Dis.*, mai 2010, doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-13>.
- [27] **E. Lansiaux, P. P. Pébaÿ, J.-L. Picard, et J. Son-Forget**, « COVID-19: beta-thalassemia subjects immunised? », *Med. Hypotheses*, vol. 142, p. 109827, sept. 2020, doi: 10.1016/j.mehy.2020.109827.
- [28] **J. Bouguila, G. Besbes, et H. Khochtali**, « Skeletal facial deformity in patients with β thalassemia major: Report of one Tunisian case and a review of the literature », *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, vol. 79, n° 11, p. 1955-1958, nov. 2015, doi: 10.1016/j.ijporl.2015.08.037.
- [29] « **La bêta-thalassémie** », *Encycl. Orphanet Gd. Public*, juin 2008, [En ligne]. Disponible sur:
www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/BetaThalassemie-FRfrPub51v01.pdf.

- [30] « Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers ». <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/87-les-syndromes-thalassemiques> (consulté le févr. 25, 2021).
- [31] **J.-J. Lefrère, J.-J. Cabaud, et P. Rouger**, *Pratique nouvelle de la transfusion sanguine*. 2011.
- [32] **J.-J. Lefrère et al.**, « Transfusion sanguine (I). Organisation, bases immunologiques et produits sanguins labiles », *EMC - Hématologie*, vol. 7, n° 3, p. 1-18, août 2012, doi: 10.1016/S1155-1984(12)56112-1.
- [33] **R. Courbil, P. Fabrigli, et O. Garraud**, « Le conseil transfusionnel », *Transfus. Clin. Biol.*, vol. 16, n° 2, p. 201-203, mai 2009, doi: 10.1016/j.traccli.2009.03.003.
- [34] **M. P et L. des F. M,F**, « Transfusion sanguine et risque bacterien », *Ed. Sci. Médicales Elsevier SAS*, p. 55-62, 2000, doi: 10.1016/s1246-7820(00)80018-x.
- [35] **A. Assal et C. Corbi**, « Maladie de Chagas et transfusion sanguine : un problème parasitaire émergent dans les pays non endémiques », *Transfus. Clin. Biol.*, vol. 18, n° 2, p. 286-291, avr. 2011, doi: 10.1016/j.traccli.2011.02.006.
- [36] **M. Foroutan-Rad et al.**, « Toxoplasmosis in Blood Donors: A Systematic Review and Meta-Analysis », *Transfus. Med. Rev.*, vol. 30, n° 3, p. 116-122, juill. 2016, doi: 10.1016/j.tmr.2016.03.002.

- [37] **A. Habibi et al.**, « Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte : actualisation 2015 », *Rev. Médecine Interne*, vol. 36, n° 5, p. 5S3-5S84, mai 2015, doi: 10.1016/S0248-8663(15)60002-9.
- [38] **M. C. Rahimy**, « Problèmes posés par la transfusion chez l'enfant atteint de drépanocytose en Afrique », *Arch. Pédiatrie*, vol. 12, n° 6, p. 802-804, juin 2005, doi: 10.1016/j.arcped.2005.04.038.
- [39] **R. Galanello et R. Origa**, « Beta-thalassemia », *Orphanet J. Rare Dis.*, mai 2010, doi: 10.1186/1750-1172-5-11.
- [40] **M. de Montalembert**, « Transfusion des patients atteints d'hémoglobinopathies », p. 6.
- [41] **C. H. Rodeck, K. H. Nicolaides, S. L. Warsof, W. J. Fysh, H. R. Gamsu, et J. R. Kemp**, « The management of severe rhesus isoimmunization by fetoscopic intravascular transfusions », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 150, n° 6, p. 769-774, nov. 1984, doi: 10.1016/0002-9378(84)90683-5.
- [42] « Anémie fœtale : CIS en thérapie foetale ».
<https://www.chusj.org/fr/soins-services/C/complications-de-grossesse/professionnels/Medecine-foetale/therapie-foetale/Anemie-f-tale> (consulté le mars 11, 2021).
- [43] **S. Friszer, C. Garabedian, et L. Guilbaud**, « TRANSFUSION IN UTERO : MODALITÉS ET TIMING DES TIU ITÉRATIVES », p. 26.

- [44] **F. Bernaudin et M. Kuentz**, « Dans la drépanocytose, la greffe est-elle une alternative à l'impasse transfusionnelle ? », *Transfus. Clin. Biol.*, vol. 24, n° 3, p. 232-236, sept. 2017, doi: 10.1016/j.tracli.2017.06.007.
- [45] **M.-D. Cappellini, A. Cohen, J. Porter, A. Taher, et V. Viprakasit**, *Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT), 3rd edition.* .
- [46] **« Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare »**. Collège de la Haute Autorité de Santé, juin 2008, [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-07/pnds_thalasseemies_final_web.pdf.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة

سنة : 2021
رقم: 182

الخصوصيات التحاقنية أثناء اضطرابات الهيموغلوبين

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 2021/ /

من طرف

السيد أيوب لكزيري

المزداد في 06 يوليوز 1995 بالرباط

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : تحاقن الدم؛ فقر الدم المنجلي؛ التلاسيميا؛ اضطرابات الهيموغلوبين

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد سمير سياح
مشرف	أستاذ في الإنعاش والتخدير
عضو	السيد عبد القادر بالمكي
عضو	أستاذ في علم الدم البيولوجي
عضو	السيدة خديجة لحجوجي
عضو	مديرة المركز الوطني لتحاقن الدم
عضو	السيد عمر أكادر
عضو	أستاذ في طب الأطفال
عضو	السيد سعد امراني
عضو	أستاذ في علم الفيروسات
عضو	السيد طارق دندان
	أستاذ في الإنعاش الطبي