

LA B THALASSEMIE

I- La définition : Il s'agit d'une affection génétique, transmise selon le mode autosomal récessif, caractérisée par un défaut quantitatif de synthèse des chaînes B de globine.

II- L'épidémiologie : Elle est fréquente dans le bassin méditerranéen, en moyen orient, le Sud et l'Est de l'Asie, en Afrique et aux Antilles.

III-La génétique : L'anomalie siège sur le gène B globine; il s'agit de mutations donnant des codons non-sens ou stop, bloquant ainsi la synthèse de la chaîne B. Le déficit est complet (Bo) ou partiel (B+).

IV-La physiopathologie :

Le défaut de synthèse des chaînes β donnent :

-Un défaut de synthèse d'Hb A1(2 α , 2 β)

- Les chaînes α libres, en excès sont instables, précipitent dans l'érythroblaste engendrant des lésions membranaires, à l'origine d'un avortement intra-médullaire (érythropoïèse inefficace), d'où une anémie peu régénérative.

-Les chaînes α s'apparient avec les chaînes γ donnant un excès de l'hémoglobine F (fœtale), hyperaffine à l'oxygène et qui ne corrige pas l'hypoxie.

-L'hypoxie stimule la sécrétion d'érythropoïétine par le rein, à l'origine d'une hyperplasie érythroïde, elle-même à l'origine d'une expansion médullaire et donc de déformations osseuses.

L'hyperactivité médullaire donne une microcytose et une hyper-absorption digestive du fer.

-L'hémolyse des globules rouges anormaux est intra tissulaire, principalement au niveau de la rate, à l'origine d'une splénomégalie.

- La rate est le siège d'une érythrophagocytose.

L'hémolyse va libérer le fer.

-On assiste à une hyper-absorption digestive du fer, par inhibition de l'hépcidine

-Cet excès de fer est aggravé par la thérapeutique transfusionnelle, à l'origine d'hémochromatose si un traitement chélateur n'est pas instauré.

V-Les signes cliniques :

Le type de description: la β thalassémie majeure (la maladie de Cooley)

Les circonstances de découvertes :

A partir de 06 mois : on a une cassure de la courbe de croissance, un syndrome anémique et une splénomégalie

A un an: on a un tableau clinique typique.

Le tableau clinique :

Un syndrome dysmorphique osseux: un visage mongoloïde, un crâne important, surtout au niveau frontal et occipital (crâne en tour), le nez est aplatis avec une dysarthrie dentaire.

Un retard staturopondéral.

Un syndrome anémique avec un souffle systolique mitral, fonctionnel. Une splénomégalie et/ou une hépatomégalie.

1

VI- Les signes biologiques :

La NFS :

- La lignée rouge: Une **anémie** profonde, microcytaire et hypochrome
- La lignée blanche: le taux de globules blancs **est** souvent normal, on peut observer une hyperleucocytose secondaire à une érythroblastose périphérique ou à une infection.

La lignée Plaquettaire : le taux est souvent normal, on peut observer une hyper- plaquettose si splenectomie ou une thrombopénie modérée si hypersplénisme.

Le frottis sanguin :

Une anisocytose : microcytose

- Erythroblastes circulants

Le taux de réticulocytes: peu élevé (anémie peu régénérative).

L'électrophorèse de l'hémoglobine du patient :

Type de β thalassémie

Bo Thalassémie

L'hémoglobine A1

00%

L'hémoglobine F

L'hémoglobine A2

Majoritaire

variable

variable

B+Thalassémie

Présente mais minoritaire | Majoritaire

L'électrophorèse de l'hémoglobine des parents (l'enquête familiale):

Thalassémie mineure

L'hémoglobine A1

Majoritaire

L'hémoglobine F

Absente ou traces

L'hémoglobine A2 >3.3%

• **Le bilan biochimique** : une hyperbilirubinémie libre, un taux de fer sérique et de ferritinémie élevée (élément de surveillance de la surcharge en fer)

V-Les signes radiologiques :

La radiographie du crâne : aspect en poil de brosse

La radiographie des os long: On observe une corticale fine, une déminéralisation, une ostéoporose ou des fractures pathologiques.

VII-Evolution :

Non traitée le décès survient entre 2 et 5 ans par anémie sévère et défaillance cardiaque.

Traitée : l'enfant arrive à la deuxième et peut arriver à la troisième décennie.

VIII- Les complications:

2

Les infections: le risque est accru après splenectomie, d'où l'intérêt d'une vaccination élargie et une antibioprophylaxie.

L'hypersplénisme à l'origine de cytopénie et augmentation des besoins transfusionnels

Les lithiases vésiculaires

Les carences en folates: d'où l'intérêt d'une supplémentation systématique et régulière

L'hyperurécémie : suite à l'hyper-catabolisme cellulaire.

L'hémochromatose: secondaire à la surcharge en fer, touche principalement le cœur, le foie, le pancréas, les gonades, la thyroïde, les parathyroïdes et l'os. Les éléments de surveillance de la surcharge en fer sont la ferritinémie, l'IRM cardiaque T2* et l'IRM hépatique T2*.

Les ulcères de jambes.

IX- Les formes cliniques :

La B thalassémie mineure: porteur sain, asymptomatique, forme hétérozygote, ayant biologiquement, une pseudo globulie microcytaire et un taux d'Hb A2 > 3.3%.

La B thalassémie intermédiaire : il s'agit d'une définition purement clinique, forme atténuée d'une β thalassémie majeure, caractérisée par une bonne tolérance de l'anémie, une croissance satisfaisante, une splénomégalie modérée. Biologiquement, on a les mêmes caractéristiques que la β thalassémie majeure mais avec un taux d'hémoglobine variant de 7 à 10 g/dl.

X-Le traitement :

B

Le but: - Obtenir une guérison

-Assurer un maximum de confort

- Eviter et traiter les complications

Les Moyens :

- Programme transfusionnel à long terme: transfusion avec des culots globulaires, phénotypés, déleucocytés, déplaquettés, chaque 21 jours, afin de maintenir un taux d'hémoglobine $\geq$ 10g/dl.

- Chélateur du fer: différentes molécules sont utilisées :

Déféroxamine- Desferal injectable Défériprone - Kelfer:
comprimés

• Déferasirox- Exjade: comprimés

- Splenectomie : si hypersplénisme, après l'âge de 05 ans

- La greffe de moelle osseuse allogénique : le seul traitement curatif, si donneur HLA compatible et chez un patient n'ayant aucune complication.

La thérapie génique : à l'étude.

Autres traitement :

• La vaccination: selon le calendrier national en rajoutant l'anti pneumocoque, anti-méningocoque et anti-hémophilus influenzae.

Antibiothérapie prophylactique : pénicilline orale

Supplémentation en folates

Thérapeutiques à l'étude :

Inhibiteurs du JAK2: JAK2 est une protéine de signalisation intracellulaire qui permet la transcription de gènes en activant des STAT (signaux de traduction et activation transcription), JAK2 répond à l'EPO intervenant ainsi dans le processus de prolifération, différenciation et survie des précurseurs érythroïdes. Le RUXOLITINIB inhibe le JAK2, diminuant ainsi le volume de la rate en 15 jours.

Les pièges ligands: le GDF (Growth différenciation factor) appartient à la

famille des facteurs de croissance (TGF-B), il est impliqué dans le développement et la régénération des cellules souches. Le GDF II se fixe sur le récepteur transmembranaire :

3

l'activine II, déclenchera ensuite la cascade de signalisation donnant ainsi des érythroblastes non matures et non capable de se différencier.

L'inhibition de l'interaction GDF II et le récepteur activine diminuera la surproduction d'érythroblastes et ainsi l'érythropoïèse inefficace.

Deux molécules: SOTATERCEPT (ACE-011) et LUSPATERCEPT (ACE- 536)

Ces molécules ont obtenues l'autorisation d'utilisation de la FDA et de l'EMA.

Utilisés chez les patients dont l'âge est ≥ 18 ans, transfuso-dépendant.

La thérapie génique: Est une perspective d'une thérapie curative, si une greffe de MO géno-identique non possible (pas de donneur HLA identique).

Permet d'éviter les risques d'une greffe de MO non geno-identique.

Le but: le transfère de gènes de globines pour restaurer la capacité des cellules souches du patient à produire des GR avec une teneur en Hb normale.

Consiste à introduire un vecteur portant le gène de globine dans les cellules souches, le vecteur: Lentiviral (TNS9).

XI- Les indications :

La B thalassémie majeure : le traitement sus-cités

La Bthalassémie intermédiaire :

la transfusion n'est nécessaire que si le taux d'hémoglobine est <7 g/dl La supplémentation en folates

La splenectomie si hypersplénisme

Activateurs du gène γ : l'hydroxyurée associée ou non à l'érythropoïétine.

La B thalassémie mineure: abstention thérapeutique, les porteurs doivent être informés sur le risque d'avoir un enfant malade si le conjoint est porteur des mêmes anomalies(conseil génétique).

Pr.A.DJENOUNI

L'ALPHA THALASSEMIE

I- Définition : c'est un ensemble d'affection héréditaire, hétérogène, caractérisé par un déficit quantitatif en chaîne de globine alpha par un défaut de synthèse.

II- Epidémiologie :

Fréquente en Asie du sud-est et la côte ouest d'Afrique

Elle est sporadique en Inde, au Moyen-Orient et en Italie

En Algérie 10% des nouveaux nés sont porteurs d'un déficit

III- Génétique : les bases moléculaires des alphathalassémies ont permis d'établir l'existence d'une corrélation étroite entre le déficit en chaîne alpha et les tableaux cliniques.

Les chaînes alpha totalement absentes: les quatre chaînes sont absentes, formes homozygote, donnant un tableau d'anasarque foeto-placentaire.

Délétion de trois chaînes alpha: hémoglobinoase « H ».

Délétion de deux gènes sur quatre : alphathalassémie mineure

Délétion d'un seul gène alpha: forme silencieuse

IV- La physiopathologie : le défaut de synthèse des chaînes alpha, va être à l'origine d'un déséquilibre entre les chaînes α et non α , les chaînes produites normalement, libres précipitent dans le cytoplasme et altèrent la membrane à l'origine d'une destruction prématurée de ces globules

rouges.

V-Les formes cliniques

L'anasarque foetoplacentaire : Correspond à l'absence des quatre gènes alpha, tableau grave, nouveau-né prématuré, pâle bouffi, mort-né ou mourant dans les heures qui suivent la naissance; le placenta est dématié et friable. L'électrophorèse de l'hémoglobine met en évidence la présence de hémoglobine Bart's (chaînes Y libres).

L'hémoglobinose «H»:Le tableau clinique est celui d'une anémie hémolytique chronique, avec une triade d'hémolyse. On retrouve à l'électrophorèse de l'hémoglobine à la naissance de l'hémoglobine Bart's qui sera remplacée par l'hémoglobine <<<H».

L'alphathalassémie mineure: Asymptomatique cliniquement, le taux d'hémoglobine est dans les limites de la normale, on retrouve une hypochromie et une microcytose en dehors d'une carence en fer, le diagnostic est posé par l'étude de l'ADN.

L'alphathalassémie silencieuse: On a aucun signe clinique ou biologique, mise en évidence par l'étude de l'ADN lors des enquêtes familiales.

VI-Le traitement : seule l'hémoglobinose<< H » nécessite un traitement

Le but: - corriger l'anémie

- Prévenir et traiter les complications

Les **moyens :**

L'antibiothérapie préventive

La vaccination: selon le calendrier national, on y associe l'anti pneumocoque, l'antihémophilusinfluenzae et l'anti méningocoque.

La transfusion sanguine, si anémie sévère et pour assurer une croissance normale.

La supplémentation systématique en folates

La splenectomie : si hypersplénisme

Le traitement chélateur : si transfusion au long terme.

LO