

# Thalassémies (297a)

Docteur Claire BARRO

Novembre 2002 (Mise à jour Janvier 2005)

## Pré-Requis :

- Interprétation des données de l'hémogramme
- Répartition des différentes hémoglobines chez le nouveau-né et l'adulte (cf. schéma)

## Résumé :

Les syndromes thalassémiques sont des affections génétiques, le plus souvent transmises sur le mode autosomal récessif. Ils entraînent une réduction de la synthèse des chaînes de globine, soit alpha (alpha-thalassémies), soit bêta (bêta-thalassémies). Le déséquilibre de synthèse entre chaînes alpha et non-alpha provoque la précipitation des chaînes non appariées, une érythropoïèse inefficace et une anémie. En fonction du degré de l'anémie et des besoins transfusionnels, on distingue les thalassémies intermédiaires avec production spontanée d'hémoglobine entre 60 et 100 g/l et besoins transfusionnels modérés et les thalassémies majeures pour lesquelles des transfusions régulières sont vitales. Le pronostic de ces formes a été amélioré par les programmes transfusionnels et une chélation du fer ; étant donné la lourdeur du traitement, une greffe de moelle osseuse avec donneur apparenté HLA compatible est proposée aux enfants. Des stratégies de dépistage afin de proposer un diagnostic anté-natal aux couples à risque sont développées dans certaines régions du monde (bassin méditerranéen, Asie du Sud Est).

## Mots-clés :

Thalassémie, syndromes thalassémiques, anémie de Cooley, hémoglobinopathie.

## Références :

- De Montalembert M. Syndromes thalassémiques. Encycl Med Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier), Hématologie, 13-006-D17, 2002.
- Higgs DR. alpha-Thalassemia. In : Higgs DR & Weatherall DJ. The haemoglobinopathies, Clinical Haematology. Bailliere's, 1993.
- Thein SL. bêta-Thalassemia. In : Higgs DR & Weatherall DJ. The haemoglobinopathies, Clinical Haematology. Bailliere's, 1993.
- Weatherall DJ & Clegg J. Thalassemia syndromes. Third Edition, Blackwell Scientific Publications, 1981.

## Liens :

- <http://image.bloodline.net/>
- <http://www-medlib.med.utah.edu/WebPath/HEMEHTML/HEMEIDX.html>

## Exercices :

### 1. Définition

Les thalassémies ou syndromes thalassémiques sont des désordres génétiquement déterminés de la synthèse de l'hémoglobine : ils se caractérisent par la réduction ou l'absence de synthèse d'une ou plusieurs des chaînes de globine constituant l'hémoglobine. Les deux principaux syndromes thalassémiques sont les bêta-thalassémies et les alpha-thalassémies, en fonction du type de chaîne de globine dont la synthèse est anormale. Les alpha et bêta thalassémies ont une fréquence maximale dans les pays à forte endémie paludéenne car les porteurs

hétérozygotes de thalassémie (trait thalassémiques) semblent protégés contre les formes graves de paludisme.

## 2. Physiopathologie

Plusieurs défauts moléculaires, de répartition géographique déterminée ont été décrits à l'origine de syndromes thalassémiques. Si les chaînes alpha ou bêta de l'hémoglobine sont synthétisées de manière inefficace, il sera impossible de produire des quantités suffisantes d'hémoglobine adulte ou fœtale ou les deux : ainsi tous les syndromes thalassémiques sont caractérisés par une anémie hypochrome. Il se surajoute un déséquilibre de synthèse entre les chaînes avec production en excès de la chaîne non affectée : ce mécanisme contribue de manière importante à l'anémie des thalassémies. Dans la bêta-thalassémie il y a un excès de production de chaînes alpha, et dans l'alpha-thalassémie, il y a un excès de production de chaînes gamma ou bêta. Une alpha-thalassémie est caractérisée par un rapport alpha/non alpha inférieur à 1, une bêta -thalassémie par un ratio alpha/non alpha supérieur à 1. Dans la bêta-thalassémie, les chaînes alpha en excès sont incapables de former un tétramère stable et précipitent dans les érythroblastes. La précipitation des chaînes alpha est la cause principale de l'érythropoïèse inefficace dans la bêta-thalassémie. Les chaînes gamma ou bêta produites en excès dans l'alpha-thalassémie forment des tétramères anormaux, les hémoglobines Bart's et H. Ainsi, le degré d'érythropoïèse inefficace est moindre dans l'alpha-thalassémie même si les hémoglobines Bart's et H sont peu utiles et tendent à précipiter dans les populations de globules rouges les plus âgées. Ceci explique les différences de physiopathologie entre les thalassémies alpha et bêta. L'anémie va s'accompagner d'une hypersécrétion d'érythropoïétine et d'une expansion érythroblastique responsable des déformations osseuses. En périphérie, on observe une destruction accrue des globules rouges : l'anémie résulte d'une érythropoïèse inefficace et d'une hyperhémolyse. L'expansion érythroblastique s'accompagne d'une hypersécrétion d'érythropoïétine et d'une augmentation de l'absorption intestinale du fer, qui contribue à l'hémochromatose secondaire.

### Transmission Autosomique récessive.

[Schéma : les locus des gènes alpha et bêta et l'expression des gènes de globine au cours du développement](#)  
(D'après Grosveld F, Dillon N, Higgs D. « The regulation of human globin gene expression », in the Haemoglobinopathies, Bailliere's editor, 1993)

[Schéma : représentation de la physiopathologie des thalassémies](#)  
(C. Barro)

## 3. Syndromes bêta-thalassémiques

La bêta-thalassémie est très répandue dans les régions du bassin méditerranéen ainsi que dans tout le Moyen Orient, le Sud et l'Est de l'Asie, l'Afrique de l'Ouest et les Antilles.

On distingue les formes homozygotes ou hétérozygotes composites, correspondant à une forme clinique d'anémie sévère dépendant des transfusions, appelée thalassémie majeure. On classe les bêta-thalassémies en bêta<sup>0</sup>, avec absence totale de synthèse des chaînes bêta, ou en bêta+, avec diminution de production des chaînes bêta. Les formes hétérozygotes sont asymptomatiques.

### 3.1. Bases Moléculaires

Les bêta-thalassémies résultent en majorité de mutations ponctuelles sur le gène bêta (plus de 100 mutations décrites), spécifiques d'une population donnée : ces mutations se situent au

niveau de la transcription de l'ADN en ARN, de l'épissage de l'ARN messenger (phénotype bêta<sup>o</sup> ou bêta<sup>+</sup>) ou de la traduction de l'ARNm (codon non-sens, décalage du cadre de lecture® phénotype bêta<sup>o</sup>). Les délétions à l'origine d'une bêta-thalassémie sont plus rares.

### 3.2. Bêta-thalassémie hétérozygote

Les sujets porteurs sont asymptomatiques, exceptionnellement une splénomégalie peut être constatée. Le taux d'hémoglobine est normal ou peu diminué (100-130 g/l), la réticulocytose est absente ou modérée, le frottis montre une hypochromie, une anisocytose, une poïkylocytose. Les signes biologiques sont l'augmentation du nombre de globules rouges, la microcytose, l'hypochromie et le diagnostic est confirmé par l'étude de l'hémoglobine avec une augmentation du taux d'HbA<sub>2</sub> (alpha<sub>2</sub>delta<sub>2</sub>) >3.3 %. L'élévation du taux d'HbA<sub>2</sub> peut être masquée par une carence martiale significative : il faut contrôler le dosage après correction de la carence.

Le seul risque est génétique, d'où la nécessité de faire une enquête familiale pour reconnaître un couple dont les deux membres sont porteurs d'une bêta-thalassémie hétérozygote et de leur proposer un conseil génétique qui puisse leur permettre d'éviter la naissance d'un enfant homozygote.

### 3.3. Bêta-thalassémie homozygote : forme majeure

C'est la sévérité de l'anémie et l'importance des besoins transfusionnels qui permettent de classer les thalassémies en forme majeure (anémie de Cooley) ou intermédiaire. La bêta-thalassémie devient manifeste lorsque la synthèse des chaînes bêta (synthèse de l'hémoglobine adulte (HbA) : alpha<sub>2</sub>bêta<sub>2</sub>) remplace celle des chaînes gamma (hémoglobine fœtale (HbF) : alpha<sub>2</sub>gamma<sub>2</sub>) pendant les premiers mois de vie. L'âge de présentation est la première année de vie ou plus tard dans les formes plus modérées. Les enfants ne se développent pas, n'ont pas un poids normal, ont une augmentation progressive du volume de l'abdomen du fait de la splénomégalie ou guérissent difficilement après un épisode infectieux. Si le diagnostic est fait et que l'enfant bénéficie d'un programme transfusionnel régulier, il va se développer normalement au moins les dix premières années. S'il n'est pas transfusé de manière adéquate, les manifestations cliniques typiques de la bêta thalassémie homozygote vont se développer.

#### 3.3.1. L'enfant insuffisamment transfusé

L'enfant insuffisamment transfusé va présenter un retard de croissance, une pâleur cutanéomuqueuse associée à un degré variable d'ictère et à une pigmentation brune de la peau. Il existe un syndrome hypermétabolique avec réduction de la masse musculaire, du tissu adipeux, fièvre récurrente, léthargie et manque d'appétit. L'abdomen est protubérant en raison de l'hépto-splénomégalie. Des anomalies du squelette avec bosse frontale, hypertélorisme, malaires élargis, protrusion du maxillaire supérieur et fréquentes anomalies de l'implantation dentaire sont présentes. Les changements squelettiques sont associés à des modifications radiologiques, liées à l'expansion de la moelle osseuse hématopoïétique. Les espaces médullaires sont élargis et les corticales amincies, avec une ostéoporose généralisée. Des réactions d'ossification perpendiculaires à la base interne réalisent l'aspect en «poil de brosse». De nombreuses complications vont survenir chez l'enfant peu transfusé : des infections intercurrentes associées à l'aggravation de l'anémie, des fractures spontanées, une carence en folates, un hypersplénisme (trappage splénique aggravant l'anémie, pouvant entraîner une thrombopénie sévère et une neutropénie), des lithiases vésiculaires, des ulcères de jambe et une variété de syndromes liés aux masses tumorales résultant de l'érythropoïèse extra-tumorale. En l'absence de traitement, le décès survient avant l'âge de 5 ans.

### *3.3.2. Les enfants correctement transfusés*

Les enfants correctement transfusés vont rester relativement asymptomatiques jusqu'à l'âge de 10-11 ans. Ils vont ensuite développer des signes de dysfonctionnement hépatique, cardiaque et endocriniens semblables à ceux des adultes présentant une hémochromatose. La surcharge martiale est secondaire aux transfusions et à une augmentation de l'absorption intestinale du fer. Les complications cardiaques surviennent fréquemment dans la deuxième décennie et sont la cause principale de décès, elles sont essentiellement liées à la surcharge martiale au niveau du myocarde. L'hémossidérose est responsable de plusieurs désordres endocriniens : retard pubertaire ou dysfonction gonadique secondaire, diabète, hypopituitarisme. Augmentation de l'ACTH et de la MSH qui pourrait expliquer la pigmentation brune de la peau chez les enfants, non liée à la surcharge martiale. La transfusion est responsable de complications multiples, d'où la persistance d'une morbidité et d'une mortalité élevée chez les adolescents et les adultes, dont la qualité de vie reste médiocre. Une ferritinémie supérieure à 1000 µg/ml traduit une surcharge martiale exposant aux complications cardiaques, endocriniennes ou hépatiques. Les patients thalassémiques adultes ont aussi un risque accru de complications thromboemboliques.

### *3.3.3. Signes hématologiques*

L'hémogramme révèle une anémie (Hb < 70 g/l), microcytaire (VGM : 60-65 fl), hypochrome (TCMH < 26 pg), avec réticulocytose, moins élevée que ne le voudrait le degré de l'anémie. Le frottis sanguin montre une anisocytose, une poikilocytose, des hématies à pointuations basophiles, une érythroblastose.

### *3.3.4. Diagnostic*

Il est réalisé par l'étude de l'hémoglobine : le pourcentage d'HbF est constamment augmenté pour l'âge (50-98%) ; il persiste de l'HbA (5-45%) (forme bêta+) ou non (bêta°). La bilirubine non conjuguée est augmentée du fait de l'hémolyse chronique. Le bilan du fer est toujours augmenté, même en l'absence de transfusion, du fait de l'hyperabsorption intestinale du fer secondaire à la dysérythropoïèse.

### *3.3.5. Traitement*

Le traitement conventionnel de la thalassémie majeure associe transfusion, chélation du fer et splénectomie. Il a transformé l'espérance de vie des patients. La lourdeur du traitement chélateur altère la qualité de vie et fait discuter l'indication d'une greffe de moëlle osseuse chez les enfants et adolescents qui ont un donneur apparenté HLA-compatible.

**Les transfusions** sont nécessaires dès que le taux d'Hb descend en dessous de valeurs compatibles avec une activité normale ; la majorité des patients nécessite des transfusions mensuelles dès la première année de vie. L'observation de la réponse clinique et hématologique permet de déterminer la fréquence et la quantité des apports transfusionnels. L'objectif est le maintien d'un taux d'Hb au-dessus de 100 g/l puis 80-90 g/l après 15 ans afin de permettre une activité normale et d'éviter l'hyperplasie érythroïde. Les transfusions sont effectuées avec des concentrés érythrocytaires déleucocytés, phénotypés Rh-Kell, à raison de 15 à 20 ml/kg toutes les 3 à 4 semaines. Infections virales post-transfusionnelles : un problème majeur est celui de l'hépatite C qui aggrave la toxicité hépatique de l'hémochromatose. La vaccination des patients thalassémiques contre l'hépatite B est systématique.

**Le traitement de la surcharge en fer** : le traitement chélateur par la desferrioxamine (Desféral®) est encore le traitement de référence. Il doit être administré par voie parentérale, la voie sous-cutanée est la plus utilisée nécessitant des perfusions de 8 à 10 h pendant 5 à 7 jours. Ce traitement est très contraignant et la compliance souvent mauvaise. Un seul traitement chélateur par voie orale est actuellement disponible mais moins utilisé du fait de son efficacité moindre (mais serait plus efficace pour la protection myocardique) et de sa toxicité potentielle (agranulocytose) (défériprone, Ferriprox®).

**Splénectomie** : le développement d'un hypersplénisme est pratiquement constant, souvent évoqué devant l'augmentation des besoins transfusionnels avec parfois une leucopénie ou une thrombopénie. La vaccination anti-pneumococcique est nécessaire ; le risque thrombo-embolique est accru.

**Supplémentation en acide folique** : systématique (5 mg/j) et indéfinie.

### **Transplantation médullaire**

Les facteurs pronostiques péjoratifs sont la présence d'une fibrose portale, d'une hépatomégalie et d'une inadéquation de la chélation du fer. Les probabilités de survie et de récurrence sont excellentes chez les patients qui n'ont aucun de ces trois facteurs péjoratifs.

#### *3.3.6. Diagnostic prénatal*

Il est possible à la 10ème SA sur prélèvement de villosités chorales, à condition que les mutations en cause chez les parents aient été identifiées.

### **3.4. Bêta-thalassémie homozygote : forme intermédiaire**

Production résiduelle d'hémoglobine de 60 à 110 g/l, sans nécessité de transfusion mensuelle mais avec une grande variabilité d'expression clinique. La sévérité moindre est liée à des facteurs génétiques. Tableau d'une anémie hémolytique modérée qui peut s'aggraver lors d'une infection, une grossesse, une carence en folates. L'hyperplasie érythroïde est responsable d'une hyperabsorption intestinale du fer et une hémochromatose peut se développer chez des patients n'ayant pas été transfusés.

## **4. Alpha-thalassémies**

Elles sont le plus souvent la conséquence de la délétion d'un ou plusieurs gènes alpha.

### **4.1. Epidémiologie**

Les alpha-thalassémies sont particulièrement fréquentes en Asie du Sud Est et en Chine. Leur prévalence peut atteindre 30 à 40 % en Thaïlande et au Laos. Elles sont fréquentes en Afrique équatoriale.

### **4.2. Bases Moléculaires**

Le sujet normal a deux gènes alpha sur chaque chromosome 16, donc quatre gènes alpha fonctionnels. La plupart des alpha-thalassémies sont expliquées par des délétions d'un ou de deux gènes alpha. L'inactivation d'un, deux, trois ou quatre gènes alpha va se traduire par des tableaux cliniques différents.

### 4.3. Manifestations cliniques et biologiques

Les alpha-thalassémies les plus fréquentes n'altèrent qu'un gène  $\alpha$  et ne sont responsables d'aucune pathologie : l'alpha-thalassémie hétérozygote silencieuse ( $-\alpha/\alpha\alpha$ ) ; l'hémogramme montre une microcytose modérée ou est normal ; le diagnostic est fait par mise en évidence de la délétion responsable par biologie moléculaire.

L'alpha-thalassémie hétérozygote mineure ( $--/\alpha\alpha$  ;  $-\alpha/-\alpha$ ) correspond à la délétion de deux gènes  $\alpha$ . Il n'y a pas de conséquence clinique. Les nouveaux-nés ont 5 à 10 % d'Hb Bart's (g4). Chez l'adulte, on observe une microcytose ( $70\pm 5$  fl), un taux normal ou bas d'HbA2. Le diagnostic peut être confirmé par l'étude du génome  $\alpha$  en biologie moléculaire.

L'inactivation de trois gènes  $\alpha$  ( $---/\alpha$ ) est responsable d'une maladie à hémoglobine H. Les chaînes non- $\alpha$  en excès s'apparient sous forme d'Hb Bart's à la naissance puis de tétramères b4 ou hémoglobine H lorsque les chaînes bêta se substituent aux chaînes gamma. L'expression clinique est variable allant d'une anémie hémolytique chronique modérée (pâleur, ictère, hépatosplénomégalie) dans la plupart des cas à une anémie plus sévère nécessitant des transfusions répétées. Sur le plan biologique, anémie microcytaire hypochrome (Hb 60 à 100 g/l). L'hémoglobine H est visible sous formes de précipités en mottes dans les hématies colorées au bleu de crésyl brillant (corps de Heinz). L'Hb Bart's représente 10 à 30 % à la naissance ; l'HbH peut ensuite représenter jusqu'à 30%. Ces patients nécessitent une supplémentation régulière en acide folique. L'anémie peut s'aggraver à l'occasion d'épisodes infectieux ou de la prise de médicaments oxydants.

La délétion de quatre gènes  $\alpha$  ( $----$ ) est surtout rencontrée en Asie du Sud Est où existe la délétion Sud Est Asiatique, responsable de la délétion de deux gènes  $\alpha$  en cis à l'état hétérozygote. Cette anomalie n'existe pas en Afrique. Les fœtus homozygotes pour cette délétion survivent au-delà du 5ème mois de grossesse grâce à la présence des hémoglobines embryonnaires. Ils décèdent avant la fin de grossesse ou à la naissance dans un tableau d'anasarque foeto-placentaire (hydrops fetalis). Cette complication grave doit être prévenue par la détection des hétérozygotes avec délétion de deux gènes  $\alpha$  en cis et un diagnostic anténatal doit être proposé aux couples à risque.

[Schéma : les génotypes et phénotypes des différentes hémoglobines chez le sujet normal et dans les différentes formes d'alpha-thalassémie](#)

(D'après Weatherall D & Clegg JB « The Thalassemias as Genetically Determined Disorders of Haemoglobin Synthesis", in The Thalassemia Syndromes, Blackwell Scientific Publications, third edition 1981)