

Thalassémies

Actualités 2016

Professeur Pierre Aubry, Bernard-Alex Gaüzère, Mise à jour le 19/12/2016

1. Généralités

La molécule d'hémoglobine (Hb) est un tétramère constitué de 4 chaînes identiques 2 à 2. L'HbA qui est composée de 2 chaînes alpha et de 2 chaînes bêta ($\alpha_2\beta_2$), représente la quasi-totalité de l'hémoglobine adulte (95,5 à 97%). L'HbA2 qui est composée de 2 chaînes alpha et de 2 chaînes delta ($\alpha_2\delta_2$), représente 2 à 3,5% de l'hémoglobine adulte. L'HbF ou fœtale qui est composée de 2 chaînes alpha et de 2 chaînes gamma ($\alpha_2\gamma_2$), représente 1% de l'hémoglobine adulte.

Les hémoglobinopathies sont des maladies génétiques dans lesquelles il existe une anomalie héréditaire de l'hémoglobine. Elles se divisent en deux groupes :

- le groupe des hémoglobinoses caractérisé par des anomalies structurales de la chaîne globine,
- le groupe des thalassémies caractérisé par un déficit d'une ou de plusieurs chaînes de l'hémoglobine.

Certaines pathologies dites composites appartiennent aux deux groupes à la fois.

Dans les thalassémies, l'anomalie hémoglobinique est l'inhibition de la synthèse de certaines chaînes polypeptidiques de l'hémoglobine. Un mécanisme compensateur apparaît alors qui tente de pallier à la synthèse insuffisante par une élaboration accrue des autres chaînes polypeptidiques.

Quand la perturbation affecte les chaînes alpha, la compensation ne peut se faire que par l'apparition de tétramères à un seul type de chaînes : l'hémoglobine H de structure bêta 4 et l'hémoglobine Bart's de structure gamma 4. Ce sont des hémoglobines qui n'existent pas chez le sujet normal.

Quand la diminution de la synthèse affecte les chaînes bêta, le mécanisme compensateur est représenté par une élaboration accrue des chaînes gamma et delta, d'où l'augmentation des hémoglobines F et A2.

L'anomalie quantitative de la synthèse des chaînes polypeptidiques entraîne une altération de l'hématie par précipitation intra-globulaire des chaînes alpha libres dans les β -thalassémies et des fractions bêta 4 et gamma 4 (qui sont des fractions instables) dans les α -thalassémies.

Les principaux caractères des différentes formes de thalassémies sont résumés dans le tableau I.

Tableau I - Principaux caractères des différentes formes de thalassémies

Variétés	Caractères biocliniques	Caractères hémoglobiniques
β-thalassémies		
Forme homozygote (thalassémie majeure, maladie de Cooley)	Anémie hémolytique sévère	Pourcentage élevé d'Hb F et d'Hb A2 ; absence (β^0 Thal) ou présence (β^+ Thal) d'Hb A
Forme hétérozygote	Cliniquement asymptomatique polyglobulie hypochrome microcytaire	Augmentation de l'Hb A2
Forme intermédiaire	Anémie hémolytique atténuée	Augmentation de l'Hb F et de l'Hb A2 ; présence d'Hb A
α-thalassémies		
Trait thalassémique ($-\alpha/\alpha\alpha$)	Asymptomatique	Néant, sauf 1 à 2% Hb Bart's à la naissance

α -thalassémie mineure ($--/\alpha\alpha$) ou ($-\alpha/-\alpha$)	Cliniquement asymptomatique : polyglobulie hypochrome microcytaire	Néant, sauf 2 à 12% d'Hb Bart's à la naissance
Hémoglobinose H ($--/\alpha\alpha$)	Thalassémie intermédiaire	Hb A + Hb H (β_4) 1 à 30%
Anasarque foeto-placentaire ($--/--$)	Anémie hémolytique néo-natale gravissime	Hb Bart's
α -thalassémie Hb Constant-Spring	Thalassémie intermédiaire	Hb A + Hb H + Hb Constant-Spring « à 4%)
$\delta\beta$-thalassémies		
Forme homozygote	Thalassémie intermédiaire	100% d'Hg F, ni Hb A, ni A2
Double hétérozygotisme β - $\delta\beta$	Thalassémie intermédiaire	Pourcentage élevé d'Hb F ; taux bas d'Hb A et d'Hb A2
Forme hétérozygote	Cliniquement asymptomatique polyglobulie hypochrome microcytaire	5 à 20% d'Hb F ; taux bas d'Hb A2
Thalassémie à Hb Lepore		
Forme homozygote	Anémie hémolytique sévère	Hb F 70% + Hb Lepore 30%, ni d'Hb A, ni d'Hb A2
Double hétérozygotisme β -thalassémie + Hb Lepore	Anémie hémolytique sévère	Hb F+ Hb A (15%)+ Hb A2 (1%) + Hb Lepore (84%)
Forme hétérozygote	Cliniquement asymptomatique polyglobulie hypochrome microcytaire	Hb A + 5 à 15% d'Hb Lepore, Hb A2 diminuée
Formes associées à des hémoglobinopathies		
β -thalasso-drépanocytose $S\beta^\circ$	Anémie hémolytique sévère	Hb S (80-90%) + Hb F (5-15%) + Hb A2 (4-6%)
$S\beta^+$		Hb S (55-90%) + Hb F (5-15%) + Hb A2 (4-6%), + Hb A (1-25%)
β -Thalassémie + Hb E	Anémie hémolytique sévère	Hb E (65%) + Hb F 35%)

2. Les β .thalassémies

Les β .thalassémies sont très répandues dans le bassin méditerranéen, mais aussi dans le sud-est asiatique, l'Afrique Noire, l'Inde, la Chine. La prévalence est inconnue, mais l'incidence des formes sévères serait de 100 000 naissances annuelles.

L'anomalie hémoglobinique est l'inhibition (β° thal) ou la diminution (β^+ thal) quantitative de la synthèse des chaînes β dont la structure demeure inchangée. Elle se présente sous trois formes cliniques différentes : la forme homozygote ou thalassémie majeure ou maladie de Cooley ; la forme hétérozygote ou thalassémie mineure ; la forme intermédiaire.

2.1. La forme majeure homozygote ou maladie de Cooley.

C'est une anémie grave à la fois hémolytique et hypochrome, peu régénérative, qui en l'absence de traitement aboutit à la mort avant l'âge de 10 ans. L'incidence des cas symptomatiques est de 1/100 000 dans le monde et de 1/10 000 en Europe.

La transmission est autosomique récessive. L'enfant présente une pâleur, une splénomégalie, une hépatomégalie, un ictère, des anomalies cranio-faciales typiques telles que des bosses des os du crâne, un faciès caractéristique évoquant un sujet de race asiatique, un retard staturo-pondéral. L'examen du frottis sanguin révèle de nombreuses anomalies morphologiques des globules rouges. L'analyse du sang révèle une Hb < 7 g/dL, un volume globulaire moyen entre 50 et 70 fL, une teneur corpusculaire moyenne en Hb comprise entre 12 et 20 pg, une anisopoïkilocytose et la présence d'érythroblastes dans le frottis de sang périphérique. Le diagnostic est affirmé par l'électrophorèse de l'hémoglobine et par l'épreuve de la dénaturation alcaline, qui mettent en évidence la présence constante d'un pourcentage élevé d'hémoglobine F, de l'hémoglobine A2, et l'absence (β° thal) ou la présence (β^+ thal) d'hémoglobine A1. La génétique moléculaire contribue à confirmer le diagnostic.

Le pronostic a été transformé par les transfusions systématiques répétées d'hématies déplasmatisées pour

maintenir un taux d'Hb à 10 g/dL, associées à une médication chélatrice du fer : déféroxamine [Desferal®] parentéral qui a amélioré la survie des patients au cours des 30 dernières années et plus récemment chélateurs oraux : déferipone (Ferriprox®) et déférasirox [Exjade®]. L'amlodipine (Amlor®) réduit la surcharge en fer plus efficacement que la seule chélation et la vitamine C potentialise l'efficacité de la déféroxamine.

La surcharge myocardique en fer entraîne une cardiopathie thalassémique avec une volumineuse cardiomégalie et des troubles de la repolarisation : ondes T négatives de V1 à V4. En cas d'atteinte cardiaque symptomatique, on associe la déféroxamine par voie IV et la déferipone per os. En pratique, la chélation du fer doit commencer dès que le patient a reçu 10-15 transfusions ou quand la ferritine dépasse 1 000 ng/mL. Le seul processus curatif de la maladie de Cooley est la transplantation de moelle osseuse.

Le congrès de la Société américaine d'hématologie (Orlando, 2015) a confirmé le succès de la thérapie génique dans la drépanocytose et aussi de la β -thalassémie, laquelle a entraîné la diminution, voire l'arrêt des transfusions et des chélateurs du fer, un espoir pour les patients chez lesquels la greffe allogénique est impossible. Des équipes de l'AP-Hôpitaux de Paris sont impliquées dans le déroulement des essais cliniques. Les chercheurs « espèrent étendre très rapidement cette stratégie à tous les patients dont l'état clinique nécessite une greffe allogénique, mais qui n'ont pas de donneur familial compatible ». Il s'agit d'une approche totalement nouvelle dans la thalassémie.

Le dépistage est pré-natal, par l'amniocentèse.

2.2. La forme mineure ou hétérozygote

Elle est cliniquement asymptomatique. Sur le plan hématologique, c'est une pseudo-polyglobulie modérée associée à une hypochromie et une microcytose constante. Le diagnostic est apporté par l'électrophorèse de l'hémoglobine qui met en évidence une augmentation constante de l'hémoglobine A2 (4 à 7%).

2.3. La forme intermédiaire

Elle regroupe environ 10% des formes homozygotes et de nombreuses formes d'hétérozygotie composite. Elle présente les signes de la maladie de Cooley, mais sous une forme atténuée ne nécessitant pas un traitement transfusionnel systématique. Dans ces formes, l'électrophorèse de l'hémoglobine met en évidence de l'hémoglobine F, A2, et A. Le pronostic est généralement bon lorsque suivi et traitement sont adaptés.

2.4. Les associations sont fréquentes entre les β thalassémies et les hémoglobinoses

La forme la plus habituelle est la **β thalasso-drépanocytose** qui présente un tableau clinique et hématologique très semblable à celui d'une drépanocytose homozygote. L'étude de l'hémoglobine décele un fort pourcentage de fraction S associé à un certain pourcentage d'hémoglobine F et à une augmentation de l'hémoglobine A2 et l'absence (S β° thal) ou la présence (S β +thal) d'hémoglobine A.

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 crises vaso-occlusives sous crizanlizumab, un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la P-sélectine. La P-sélectine est contenue dans les granules de stockage des cellules endothéliales vasculaires et des plaquettes et est libérée à la surface de ces cellules lors de leur activation dans un contexte inflammatoire. Elle initie le processus d'adhésion des leucocytes en particulier neutrophiles à l'endothélium vasculaire.

L'association β thalassémie-hémoglobinoïde E est fréquente en Asie. Elle réalise une forme intermédiaire de β thalassémie, avec à l'électrophorèse de l'hémoglobine : hémoglobine E, A2, et F.

Les β thalassémies posent de nombreux problèmes médico-sociaux dans les pays en développement gravitant autour de deux préoccupations principales : l'assistance aux enfants homozygotes et la prévention par le dépistage des hétérozygotes.

3. L' α thalassémie

Fréquente en Asie du sud-est, elle se manifeste par une série de formes de gravité croissante.

L' α -thalassémie comprend :

- le trait thalassémique caractérisé par l'absence d'un seul gène ($\alpha\alpha/-\alpha$), inapparent cliniquement et biologiquement,
- la thalassémie mineure avec absence de 2 gènes : ($--/aa$) ou ($-a/-a$) cliniquement asymptomatique,

se traduisant par un tableau hématologique de pseudo-polyglobulie modérée avec hypochromie et microcytose.

Dans ces deux formes, il n'existe aucune anomalie hémoglobinique en dehors de la période néonatale où on décèle un petit pourcentage d'hémoglobine Bart's (gamma 4).

L'hémoglobinose H ou maladie H est liée à la déplétion de 3 gènes alpha ($\alpha-/-$). Elle se présente comme une thalassémie intermédiaire. La splénomégalie est habituelle, associée à une anémie hémolytique modérée de type microcytaire et hypochrome. Des anomalies morphologiques faciales et squelettiques peuvent être notées. A l'électrophorèse, on retrouve Hb A et d'Hb H (b4) 1 à 30%.

La forme la plus sévère est **l'anasarque foeto-placentaire** ou *hydrops foetalis* de Bart du à la délétion des quatre gènes ($-/-$) incompatible avec la vie et identifiée par la présence presque exclusive d'hémoglobine Bart's (80%) et d'hémoglobine H (10%).

La PCR permet un diagnostic rapide des α -thalassémies.

A côté des α -thalassémies dues à des délétions des gènes α -globines, des mutations ponctuelles peuvent être à l'origine des gènes α . La plus commune donne l'hémoglobine Constant-Spring retrouvée en Asie avec une fréquence élevée, réalisant cliniquement une thalassémie intermédiaire et biologiquement une hémoglobinose H, mais s'en distinguant par la présence de petites quantités d'Hb Constant-Spring (3 à 4%). Il faut savoir évoquer l'association d'une hémoglobine S et d'une α -thalassémie chez un hétérozygote AS. Si le pourcentage de la fraction anormale est inférieur à celui attendu (inférieur à 35%), il s'agit d'un sujet hétérozygote composite α -thalassémie/hémoglobinose S. L'association d'une hémoglobine S homozygote et d'une α -thalassémie donne un tableau de drépanocytose biologiquement moins franc, mais sans diminution évidente de la sévérité clinique.

4. La $\delta \beta$ thalassémie

La $\delta \beta$ thalassémie est une forme de β thalassémie caractérisée par une synthèse diminuée ou nulle des chaînes δ et β globine et une augmentation compensatoire de l'hémoglobine F. La prévalence de cette forme n'est pas connue. La forme hétérozygote est cliniquement asymptomatique avec au point de vue biologique une microcytose. Quelques formes homozygotes présentent une clinique de thalassémie intermédiaire. Le double hétérozygotisme β - $\delta\beta$ thalassémie présente une clinique de thalassémie intermédiaire, rarement de thalassémie majeure. Les particularités hémoglobiniques de ces associations et l'examen des parents permettent habituellement de préciser le diagnostic.

5. Les thalassémies à hémoglobine Lepore

Une fraction inférieure à 20% migrant en position S.D à l'électrophorèse à pH alcalin doit faire évoquer la présence d'une hémoglobine Lepore. L'Hb Lepore homozygote se présente comme une thalassémie intermédiaire avec à l'électrophorèse de l'Hb : Hb Lepore 30%, Hb F 70%, Hb A2 0%. Le double hétérozygotisme β -thalassémie/Hb Lepore a la même présentation clinique avec à l'électrophorèse de l'Hb : Hb Lepore 15%, Hb F 84%, HbA2 1%

6. La persistance héréditaire de l'hémoglobine foetale (PHHF) associée à un bêta-thalassémie

Elle est caractérisée par un taux élevé d'Hb F et un grand nombre de cellules contenant de l'HbF. La prévalence de cette forme est inconnue. Cette association modère les manifestations cliniques qui varient de l'état asymptomatique à celui d'une β thalassémie intermédiaire. Le diagnostic se base sur une augmentation du taux d'HbF entre 10 et 40% chez les hétérozygotes avec des chiffres de globules rouges normaux. Le taux d'HbA2 est normal ou diminué. La distinction entre la PHHF associée à une β thalassémie et la $\delta \beta$ thalassémie est subtile. Le diagnostic doit être confirmé par une analyse des séquences d'ADN.

Quant au terme de **persistance héréditaire de l'hémoglobine foetale**, il désigne un groupe d'affections caractérisées chez l'homozygote par la production exclusive d'hémoglobine F, sans aucune conséquence clinique, ni hématologique sérieuse. Normalement, le pourcentage de l'HbF est compris entre 70 et 85% à la naissance, il est de 10% à 6 mois et de 5% à un an, de moins de 1% à partir de 5 à 6 ans et chez l'adulte. Le dosage de l'HbF est pratiqué par une technique chromatographique ou par des techniques spectrophotométriques basées sur la résistance de l'HbF à la dénaturation alcaline si la proportion de l'HbF est inférieure à 15%.

Si la maladie drépanocytaire reste un problème majeur de santé publique en Afrique Noire, les β thalassémies posent dans les pays en développement le problème de la prise en charge des enfants

homozygotes.

Références

- Orsini A., Orsini-Roubin J. Les thalassémies. *Gaz. Méd.*, 1980, 5, 1609-1619.
- Galacteros F. Alpha thassémies. Orphanet, février 2000
- Perrimond H. B-thalassémie-manifestations cliniques. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 2001, 94, 92-94.
- Thuret I. Prise en charge thérapeutique des patients atteints de thalassémie majeure. *Bull Soc Pathol Exot*, 2001, 94, 95-97
- Oliver M.;, Wolf A., Roche C., Moalic J.L. Hémoglobinopathies. Diagnostic au laboratoire. *Méd. Trop.*, 2011, 71, 217-222.
- Thuret I. Bêta-thalassémie. Orphanet, avril 2011.
- Galamello R., Origa R. Bêta-thalassémie majeure. Orphanet, mai 2011.
- Galamello R., Origa R. Bêta-thalassémie intermédiaire. Orphanet, mai 2011
- Galamello R., Origa R. Delta- bêta-thalassémie. Orphanet, mai 2011
- Galamello R., Origa R. Persistance familiale de l'hémoglobine foetale -bêta -thalassémie. Orphanet, mai 2011
- Aubry P. Alpha-thalassémies. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 2012, 105, 333.
- La Nasa G., Caocci G., Efficace F. et coll. Long-term health-related quality of the evaluated more than 20 years after haematopoietic stem cell transplantation for thalassemia. *Blood*, 2013, 122, 2262-2270.
- Piel FB, Weatherall DJ. The α -thalassémies. *N Engl J Med*, 2014; 371: 1908-1916.
- Finotti A, Borgatti M, Bianchi N et coll. Orphan Drugs and potential novel approaches for b-thalassémia. Current status and future expectations. *Expert Opinion and Orphan Grugs* 2016 ; 4 : 299-315.
- Ataga KI et coll : Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. *New Engl J Med.*, 2016 ; publication avancée en ligne le 3 décembre. DOI: 10.1056/NEJMoa1611770.