

-thalassémie – manifestations cliniques.

H. Perrimond

Service d'hématologie pédiatrique, Hôpital de La Timone, Marseille, France.

Manuscrit n°2292/drépano 2. Journée "Drépanocytose et -thalassémie", Société de pathologie exotique, mercredi 13 décembre 2000, Paris

Summary: -thalassemia:clinical manifestations.

Monogenic diseases are very unevenly distributed throughout the world and -thalassemies are due chiefly to a large number of point mutations of the globine gene. The thalassaemia trait (heterozygous thalassaemia) can be asymptomatic and diagnosis is established by demonstration of an increased proportion of Hb A2.

In the homozygous state (thalassaemia major) hypochromic anemia is extremely severe because erythropoiesis is largely ineffective. Regular transfusion is necessary to prevent early death and transfusion therapy is usually initiated in the first year of life after biological diagnosis. Iron chelation is now capable of preventing transfusional haemochromatosis responsible for late mortality. 10% only of patients with homozygous -thalassaemia have a syndrome of intermediate haematologic severity (thalassaemia intermedia). Hb S -thalassaemia disease is characterised by a clinical course that resembles more that of Sickle Cell disease than to the thalassaemia syndromes.

Résumé :

Maladies monogéniques avec une répartition mondiale très hétérogène, les -thalassémies sont essentiellement dues à un grand nombre de mutations ponctuelles du gène de la -globine. Le trait thalassémique (thalassémie hétérozygote) peut être asymptomatique. Le diagnostic est affirmé par la mise en évidence d'une augmentation du pourcentage de l'Hb A2.

Dans la forme homozygote (thalassémie majeure), l'anémie hypochrome est extrêmement sévère à cause d'une érythropoïèse majoritairement inefficace. Des transfusions régulières sont nécessaires pour éviter une mort précoce et le traitement transfusionnel est habituellement débuté au cours de la première année après le diagnostic biologique. La chélation martiale est maintenant capable d'éviter l'hémochromatose transfusionnelle responsable d'une mortalité tardive; 10% seulement des patients atteints de -thalassémie homozygote présentent un syndrome de gravité hématologique intermédiaire (thalassémie intermédiaire).

La -thalasso-drépanocytose présente un tableau clinique qui ressemble plus à la drépanocytose qu'aux syndromes thalassémiques.

-thalassaemia
diagnosis
chelation

-thalassaemia
diagnostic
chelation

Introduction

Maladies monogéniques très fréquentes, les -thalassémies correspondent, à l'état homozygote, à un déficit partiel (+ thalassémie) ou total (0 thalassémie) de synthèse des chaînes de l'hémoglobine.

Si les premières descriptions cliniques des formes graves sont attribuées à COOLEY (1925) chez des enfants d'origine méditerranéenne, le terme de thalassémie ne fut proposé qu'en 1932 par WHIPPLE et BRADFORD, sans doute contraction du terme "thalassanémie" qui serait plus exact (3).

Bien qu'historiquement l'affection ait été décrite chez des Méditerranéens, elle touche aussi bien d'autres populations: Sud-est asiatique, Afrique noire, Inde, Chine. Le rôle sélectif du paludisme, prouvé pour la drépanocytose, bien que non démontré (1) pour la -thalassémie, reste très vraisemblable:

- absence de -thalassémie chez les Provençaux,
- prévalence beaucoup plus faible en Corse qu'en Sardaigne, jadis beaucoup plus touchée par le paludisme,
- rareté de la thalassémie dans le nord de l'Italie, à l'exception de la région de Ferrare, marécageuse et la seule impaludée dans le passé.

La -thalassémie homozygote est incontestablement la plus grave des anémies hémolytiques congénitales puisque, laissée à son évolution naturelle, le décès de l'enfant survient dans 90% des cas, dès les premières années de la vie. Les explorations isotopiques au radiofer ont permis, au début des années 60, de trouver une explication définitive à cette extrême gravité. La durée de vie raccourcie des hématies, aux environs de 30 jours, confirme bien l'hémolyse périphérique, mais des durées de vie beaucoup plus brèves sont souvent observées dans la sphérocytose congénitale ou la drépanocytose, alors que l'anémie y est pourtant beaucoup moins sévère. Surtout le radiofer met constamment en évidence le mécanisme principal de l'anémie, l'érythropoïèse inefficace: disparition rapide du plasma du radioélément, avec une bonne fixation médullaire, contrastant avec une sortie médullaire très faible et lente et une incorporation globulaire effondrée par rapport au sujet normal. Malgré l'intense hyperplasie érythroblastique, la sortie des hématies hors de la moelle est extrêmement faible, la majorité des érythroblastes acidophiles étant en effet détruite par l'accumulation intracytoplasmique des chaînes d'hémoglobine restées libres. Cet avortement médullaire de la lignée rouge s'accompagne d'une hypochromie et d'une

microcytose intense, les hématies ne pouvant constituer une charge hémoglobinique suffisante en l'absence d'hémoglobine A, alors que la synthèse vicariante de l'hémoglobine foetale est très insuffisante.

Les recherches menées au cours des trente dernières années ont permis de préciser définitivement les bases moléculaires des α -thalassémies. La synthèse des chaînes de l'hémoglobine adulte ($\alpha_2\beta_2$) est assurée par un gène situé sur le chromosome 11. Les anomalies géniques responsables de la α -thalassémie sont très nombreuses (plus d'une centaine) et extrêmement hétérogènes. À l'opposé des α -thalassémies qui sont, dans la majorité des cas, délétionnelles, les anomalies géniques responsables des β -thalassémies sont surtout des mutations ponctuelles, alors que les délétions sont très minoritaires. La répartition géographique de ces anomalies géniques a été bien étudiée. Chacun de ces gènes pathologiques est prédominant dans une population donnée. L'anomalie du codon 39, par exemple, est pratiquement toujours responsable des très fréquentes thalassémies homozygotes en Sardaigne, ce qui a permis de faciliter l'utilisation systématique du diagnostic anténatal par biologie moléculaire chez les nombreux couples sardes à risques.

Dans d'autres régions, au contraire, sans doute à cause du brassage des populations, plusieurs anomalies géniques sont constatées (1).

Quelle que soit l'anomalie génique en cause, la transmission génique se fait sur le mode de la récessivité autosomique avec, en cas de couple à risques, tous deux hétérozygotes, 25 % de risque d'homozygotie, 50 % d'hétérozygotie et 25 % d'enfants non atteints.

β -thalassémie hétérozygote

(trait thalassémique - thalassémie mineure)

Cliniquement latente, en dehors d'une splénomégalie discrète et très inconstante, le trait thalassémique est évoqué sur des anomalies modérées de la lignée rouge à l'hémogramme : microcytose avec un VGM inférieur à 70 fl sans anémie franche (Hb entre 100 et 130 g/l). D'une manière habituelle mais non constante, cette microcytose est partiellement compensée par une pseudoglobulie (le volume globulaire circulant n'est pas augmenté), atteignant ou dépassant 6 millions de GR par mm^3 .

Cette pseudoglobulie microcytaire, très évocatrice dans un contexte géographico-culturel précis, doit conduire à une confirmation définitive par l'étude des hémoglobines. L'augmentation très discrète de la fraction A2 (taux normal entre 2 et 3,5 %) au-dessus de 3,5 % (entre 4 et 7 % en règle) constitue le signe caractéristique. Il existe cependant de rares formes silencieuses du trait β -thalassémique, sans augmentation de l'hémoglobine A2, alors qu'une carence martiale peut camoufler aussi ce diagnostic biologique. Surtout, en pratique, cette très discrète augmentation d'une fraction minoritaire de l'hémoglobine n'est fiable que dans des conditions optimales de réalisation, dans un laboratoire rompu à l'étude des hémoglobines. Hors de ces conditions indispensables, les erreurs sont, dans notre expérience, loin d'être exceptionnelles, avec des faux positifs, aussi bien que des faux négatifs. Les conséquences de ces regrettables erreurs peuvent être particulièrement malheureuses : couples adressés pour diagnostic anténatal alors que le diagnostic de trait thalassémique a été porté par erreur chez un des conjoints, naissance d'un enfant atteint de thalassémie majeure alors que le couple n'avait pas été considéré comme à risques après une exploration biologique erronée.

α -thalassémie homozygote

(thalassémie majeure - Maladie de COOLEY)

Malgré l'extrême hétérogénéité des anomalies moléculaires responsables des α -thalassémies, il est remarquable de constater que, dans la très grande majorité des cas, le tableau clinique univoque est celui d'une anémie grave entraînant une mort rapide.

Malgré la gravité de la forme homozygote $\alpha\alpha$, aucune manifestation néonatale n'est observée et ce n'est qu'à partir du second trimestre, voire du second semestre, que la pâleur devient progressivement extrême, alors que l'abdomen très volumineux du nourrisson révèle une très importante hépatosplénomégalie en rapport avec une érythropoïèse locale intense. On note ensuite une importante déformation avec aspect mongoloïde du visage avec, à la radiographie, un épaississement majeur du diploë donnant une image en poils de brosse. Ces altérations morphologiques ont disparu avec un diagnostic précoce et l'adoption immédiate d'un régime transfusionnel régulier.

Au plan biologique, l'anémie est intense, au-dessous de 50 g/l d'Hb, avec une microcytose et une hypochromie très importantes, associées à une dystrophie érythrocytaire majeure très évocatrice. Cette anémie se révèle être peu régénérative (réticulocytes entre 80000 et 150000 par mm^3). L'électrophorèse des hémoglobines montre habituellement l'absence totale d'Hb A ($\alpha\alpha$ thalassémie) ; la quasi totalité de l'hémoglobine est constituée de l'hémoglobine F.

L'évolution, jadis rapidement fatale, a été profondément modifiée par la mise au point du traitement transfusionnel régulier, maintenant en permanence l'Hb au-dessus de 100 g/l. Avant la mise au point d'une chélation par desféroxamine à dose efficace, l'apport martial très important qu'introduisent ces transfusions itératives entraînait malheureusement une hémochromatose progressive avec, comme conséquence, un arrêt de la croissance, avec retard pubertaire, un diabète, une cirrhose pigmentaire, mais surtout une cardiomyopathie hémochromatosique responsable du décès de ces patients au cours de la deuxième décennie.

Les risques viraux : hépatite B, hépatite C, infection par le VIH n'ont pas épargné les thalassémiques traités dans les années 60 à 90.

Thalassémies intermédiaires

La définition des thalassémies intermédiaires est purement clinique et regroupe des thalassémies presque toujours homozygotes, mais où l'anémie moins sévère n'entraîne pas un régime transfusionnel régulier. Il s'agit d'une situation rare (5 à 10 % des formes homozygotes) et très hétérogène sur le plan moléculaire, l'existence de gènes α + étant une des explications possibles.

Malgré l'absence de transfusions régulières, il peut se constituer une hémochromatose sévère dès le début de la troisième décennie, l'hyperplasie érythroblastique entraînant une hyperabsorption digestive du fer. Cette hyperplasie érythroblastique se manifeste aussi par des altérations morphologiques du segment céphalique et, d'une manière non exceptionnelle, de pseudo tumeurs érythroblastiques paravertébrales thoraciques.

Thalasso-drépanocytose

La double hétérozygotie thalassémie-drépanocytose n'est pas exceptionnelle dans les populations méditerranéennes, en particulier dans les régions où le brassage des populations a été important.

Au plan clinique, l'anémie étant moins sévère que dans la thalassémie majeure, le diagnostic est souvent beaucoup plus tardif. Cette anémie est, en fait, d'intensité très variable selon les sujets, cette variabilité étant en partie expliquée par l'existence de α^0 thalasso-drépanocytoses et α^+ thalasso-drépanocytoses mieux tolérées. Les formes les moins bien tolérées au plan de l'anémie s'accompagnent la plupart du temps d'une volumineuse splénomégalie, les besoins transfusionnels disparaissant après splénectomie. Celle-ci est d'autant plus indiquée que l'autosplénectomie, habituelle dans la drépanocytose, n'est pas observée dans la thalasso-drépanocytose.

Les crises douloureuses drépanocytaires ont une fréquence très variable selon les patients et elles peuvent augmenter après splénectomie. Les nécroses osseuses aseptiques paraissent aussi fréquentes que dans la drépanocytose homozygote, à l'inverse des accidents vasculaires cérébraux. Les complications infectieuses ne sont pas exceptionnelles. L'absence des manifestations drépanocytaires est cependant possible chez les patients dont le taux d'hémoglobine foetale atteint ou dépasse 20 %, ce qui est malheureusement une situation très minoritaire dans notre expérience (5).

Au plan diagnostique, l'anémie est hypochrome, mais régénérative. Le diagnostic repose sur l'exploration des hémoglobines : absence d'Hb A dans la α^0 thalasso-drépanocytose, l'hémoglobine S est majoritaire, le taux d'Hb F est variable, l'Hb A2 est modérément augmentée. L'exploration des parents retrouve un trait thalassémique chez l'un, le trait drépanocytairaire chez l'autre.

Conclusions

Les progrès acquis dans les quarante dernières années ont très profondément modifié l'abord diagnostique des α -thalassémies mais aussi, comme on le verra dans l'exposé suivant, l'abord thérapeutique.

Si les α -thalassémies homozygotes ne sont plus, dans les pays développés, des affections mortelles dès les premières années de la vie, la prise en charge actuelle, malgré son efficacité, reste très agressive, qu'il s'agisse du traitement classique ou de l'allogreffe médullaire.

Les très nombreuses anomalies moléculaires responsables des α -thalassémies sont maintenant parfaitement connues, de même que la structure normale des gènes de l'hémoglobine. L'espoir d'un traitement génétique de cette affection a été envisagé dès le début des années 80, et l'on pensait alors que la α -thalassémie serait la première pathologie moléculaire à bénéficier d'une correction génique. Le transfert de gènes dans les cellules hématopoïétiques s'est avéré malheureusement extrêmement difficile et reste, depuis des années, confiné à des expérimentations animales qui ne sont pas encore suffisamment démonstratives (4). Le traitement génétique de la α -thalassémie homozygote reste cependant, malgré son extrême difficulté, le grand espoir thérapeutique du début du vingt et unième siècle.

Références bibliographiques

1. CHARMOT-BENSIMON D - Les gènes des globines humaines : que nous apprend leur polymorphisme? *Bull Soc PatholExot*, 1999, **92**, 242-248.
2. LABIE D & ELION J - Biologie moléculaire des thalassémies In: NAJMAN, VERDYE, POTRON G & ISNARD-GRIVAUX F - *Hématologie. Précis des maladies du sang*. Ellipses, Paris, 1994, 317-333.
3. LEHMAN H - Histoire de la thalassémie. *Ann Pédiatr*, 1985, **32**, 745-751.
4. RIVIERE I & SADELAIN M - Vers le traitement génique des hémoglobinopathies. *Hématologie*, 1999, **5**, 512-522.
5. THURET I, MICHEL G, DUBUS JC, CHAMBOST H, LENA D *et al.* - Evolution clinique de la α -thalasso-drépanocytose. *Pédiatrie*, 1993, **48**, 829-834.
6. WEATHERALL DG & CLEGG JB - *The thalassemia Syndromes*. (3e ed). BLACKWELL Scientific Publication, Oxford, 1981.