

# La bêta-thalassémie

**Auteur : Professeur Robert Girot<sup>1</sup>**

**Date de création : juillet 1999**

**Mises à jour : mars 2002,  
octobre 2003**

**Editeur scientifique : Professeur Nicole Casadevall**

<sup>1</sup>Service d'hématologie biologique, Hôpital Tenon, 4 Rue de la Chine, 75020 Paris, France.  
[robert.girot@tnn.ap-hop-paris.fr](mailto:robert.girot@tnn.ap-hop-paris.fr)

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Gènes de l'hémoglobine, formules moléculaires des hémoglobines](#)

[Répartition géographique des bêta-thalassémies](#)

[Clinique et diagnostic des bêta-thalassémies](#)

[Le traitement de la thalassémie majeure](#)

[Autres aspects de la lutte contre la thalassémie](#)

[Conclusion](#)

[Références](#)

## Résumé

*Les thalassémies constituent un ensemble hétérogène de maladies génétiques dues à des anomalies des gènes de l'hémoglobine. Initialement décrite dans les populations du bassin méditerranéen, la bêta-thalassémie est en réalité répandue dans tout le Moyen-Orient, le Sud et l'Est de l'Asie, l'Afrique et les Antilles ; elle est rare dans les populations originaires de l'Europe du Nord. Cliniquement, 3 types de bêta-thalassémie sont à distinguer :*

*- la bêta-thalassémie hétérozygote ou thalassémie mineure où les sujets sont bien portants. Ils ne sont pas anémiques ; exceptionnellement, une splénomégalie de petite taille peut être palpée sous le grill costal ;*

*- la thalassémie intermédiaire qui désigne les formes atténuées de bêta-thalassémies homozygotes et de nombreuses formes de E-bêta. Ces formes sont caractérisées par une bonne tolérance à l'anémie, une activité ludique et scolaire normale, une croissance staturo-pondérale normale chez l'enfant, une absence d'asthénie et une puberté souvent retardée, mais généralement complète. Ces patients peuvent mener une existence normale sans être transfusés puisque leur taux d'hémoglobine est spontanément élevé (> 8 g/dL). Les thalassémies intermédiaires représentent 5 à 10 % de l'ensemble des bêta-thalassémies homozygotes ;*

*- la bêta-thalassémie homozygote majeure où le patient présente une anémie hémolytique, pouvant se compliquer de lithiase biliaire, des déformations morphologiques, une hypertrophie de la lignée érythroblastique, une splénomégalie, une hépatomégalie et une surcharge en fer. Le traitement actuel de la thalassémie majeure comporte deux volets principaux : le traitement conventionnel (i.e. la transfusion sanguine, la chélation du fer, la splénectomie) et la transplantation médullaire.*

*Les mutations identifiées, se traduisant par un défaut de synthèse de la chaîne bêta-globine sont nombreuses, plus de 130 actuellement. La classification la plus habituellement retenue considère l'étape finale de la synthèse protéique selon qu'il persiste (bêta+ thalassémie) ou non (bêta0 thalassémie) une production de chaînes bêta-globine. L'information des familles à risque doit faire partie de la lutte contre les maladies génétiques de l'hémoglobine.*

## Mots-clés

hémoglobine, alpha-globine, anémie de Cooley, transfusion sanguine

**Définition**

Les thalassémies constituent un ensemble hétérogène de maladies génétiques dues à des anomalies des gènes de l'hémoglobine. Les thalassémies sont définies par une diminution de synthèse des chaînes de globine et désignées par la chaîne déficiente : alpha-thalassémie, bêta-thalassémie.

**Gènes de l'hémoglobine, formules moléculaires des hémoglobines****Structure et organisation des gènes de l'hémoglobine**

Le chromosome 16 porte deux gènes alpha-globine dénommés respectivement, de 5' en 3', *alpha*<sub>2</sub>-globine et *alpha*<sub>1</sub>-globine. Ces gènes sont composés de 3 exons et de 2 introns. Chacun des 4 gènes *alpha*-globine code pour environ 25% des chaînes alpha-globine synthétisées dans l'érythroblaste. Chaque chromosome 11 porte les gènes de la famille *bêta*-globine. On distingue, de 5' en 3', un gène gamma dupliqué (*G gamma* et *A gamma*), un gène *delta*, et un gène *bêta*. Tous ces gènes sont également composés de 3 exons et de 2 introns. Chaque gène gamma dupliqué code pour 50% des chaînes gamma synthétisées dans l'érythroblaste, chaque gène bêta pour 50% des chaînes bêta, et chaque gène delta pour 50% des chaînes delta. Dans l'érythroblaste normal, il y a toujours un équilibre de synthèse parfait entre les chaînes alpha-globine et les chaînes de la famille bêta-globine.

**Formules moléculaires et commutation des hémoglobines**

L'hémoglobine foetale (Hb F) est composée de deux chaînes alpha et deux chaînes gamma (*alpha*<sub>2</sub> *gamma*<sub>2</sub>) ; cette hémoglobine est majoritaire pendant la vie foetale et à la naissance où son taux est voisin de 85%. Dans le globule rouge adulte, il existe moins de 1% d'Hb F avec 97% à 98% d'hémoglobine A (Hb A) faite de deux chaînes alpha et de deux chaînes bêta (*alpha*<sub>2</sub> *bêta*<sub>2</sub>) et 2 à 3% d'hémoglobine A<sub>2</sub> (Hb A<sub>2</sub>) faites de deux chaînes alpha et de deux chaînes delta (*alpha*<sub>2</sub> *delta*<sub>2</sub>). Le passage de l'Hb F à l'Hb A (commutation des hémoglobines) est progressif et se fait de la fin de la vie foetale jusqu'à l'âge de 6 à 12 mois. Ainsi, le déficit en chaîne alpha (alpha-thalassémie) s'exprime dès la naissance, et le déficit en chaîne bêta (bêta-thalassémie) plus tardivement au cours des premiers mois. Les méthodes biologiques usuelles ne détectent pas d'Hb A<sub>2</sub> à la naissance ; le taux définitif d'Hb A<sub>2</sub> n'est atteint qu'à la fin de la première année.

**Répartition géographique des bêta-thalassémies**

Initialement décrite dans les populations du Bassin Méditerranéen, on sait maintenant que la bêta-thalassémie est aussi répandue dans tout le Moyen-Orient, le Sud et l'Est de l'Asie, l'Afrique et les Antilles. La bêta-thalassémie est rare dans les populations originaires de l'Europe du Nord. En raison des mouvements de populations des régions concernées par les thalassémies vers l'Amérique et l'Europe de l'Ouest, ces affections sont maintenant répandues dans la plus grande partie du monde. Dans les pays où leur incidence est particulièrement forte, les thalassémies constituent un problème de santé publique.

**Clinique et diagnostic des bêta-thalassémies****La bêta-thalassémie hétérozygote (ou trait bêta-thalassémique ou thalassémie mineure)**

Les sujets porteurs d'une bêta-thalassémie hétérozygote sont bien-portants. Ils ne sont pas anémiques ; exceptionnellement, une splénomégalie de petite taille peut être palpée sous le grill costal. Biologiquement, le taux d'hémoglobine est normal ou discrètement diminué (entre 10 et 13 g/dl), la réticulocytose est normale ou un peu élevée, le frottis sanguin peut montrer une anisocytose et une poïkilocytose. Les deux signes biologiques caractéristiques sont la microcytose (volume moyen cellulaire < à 80 fl) avec une élévation de l'hémoglobine A<sub>2</sub> (> 3,5%). Ce dernier signe peut être masqué par une carence en fer, c'est pourquoi, en pratique, on peut être amené à faire un contrôle biologique après un traitement martial de quelques semaines, si le fer sérique est bas au premier examen.

La delta-bêta-thalassémie hétérozygote donne un tableau clinique identique à celui de la bêta-thalassémie hétérozygote. Biologiquement, il existe une microcytose, mais il n'y a pas d'élévation de l'hémoglobine A<sub>2</sub>.

**La bêta-thalassémie homozygote****Physiopathologie de la bêta-thalassémie homozygote**

- *L'anémie*

Il n'y a pas d'anémie à la naissance puisque l'Hb F est le principal constituant de l'hémoglobine à ce moment de la vie. C'est au cours des premiers mois, lors de la commutation des hémoglobines, que le déficit de synthèse en chaînes bêta s'accompagne d'une augmentation relative des chaînes alpha au sein de l'érythroblaste. Le rapport de synthèse des chaînes de globine bêta sur alpha peut être mesuré dans les réticulocytes ; il est inférieur à 0,5 (normale = 1). Dans l'érythroblaste, l'excès relatif de chaînes alpha précipite sous la forme

d'inclusions (Corps de Fessas), toxiques pour les membranes cellulaires et nucléaires. La lésion de ces membranes est responsable d'une destruction de l'érythroblaste dans la moelle. Cette dysérythropoïèse intéresse essentiellement les érythroblastes polychromatophiles et acidophiles. L'érythropoïèse inefficace qui en résulte est le principal mécanisme de l'anémie dans la bêta-thalassémie homozygote. Certains érythroblastes, notamment ceux qui synthétisent de l'Hb F, parviennent à donner naissance à un réticulocyte, puis à un globule rouge mature qui passe dans le sang périphérique. L'hématie circulante, appauvrie en hémoglobine (hypochromie), déformée (poïkilocytose), a une demi-vie raccourcie et rend compte du deuxième mécanisme de l'anémie: l'hyperhémolyse. La plupart des érythroblastes étant détruits dans la moelle, l'anémie est peu régénérative, moins que ne le voudrait le taux d'hémoglobine circulant si la moelle fonctionnait correctement. Ainsi, l'érythropoïèse inefficace et l'hyperhémolyse sont les deux composants de l'anémie, la dysérythropoïèse étant le mécanisme dominant. D'autre part, comme dans toute anémie hémolytique, l'hyperhémolyse peut se compliquer de lithiase biliaire, et l'augmentation du catabolisme des noyaux et de l'ADN qu'ils contiennent explique la tendance à l'hyperuricémie.

- *Les déformations morphologiques et l'hypertrophie de la lignée érythroblastique*

L'anémie profonde de la bêta-thalassémie homozygote induit une augmentation de la sécrétion d'érythropoïétine dont le rôle est de favoriser la différenciation et la multiplication des cellules souches hématopoïétiques vers le compartiment érythroblastique. Il résulte de cette stimulation hormonale une inflation importante du secteur érythroblastique médullaire. Les frottis médullaires contiennent plus de 90 % de cellules de la lignée érythroblastique. Cette expansion est à l'origine de la déformation des os qui fabriquent le sang : crâne, régions malaires, maxillaires, extrémités des os longs principalement. Le crâne des malades thalassémiques est volumineux, les régions malaires sont hypertrophiées et la mandibule déformée, l'implantation des dents est anormale. L'expansion médullaire est visible radiologiquement : ostéoporose, amincissement des corticales, trabéculations grossières, fractures pathologiques. L'objectif de la thérapeutique transfusionnelle est de corriger l'anémie pour réduire l'hypersécrétion d'érythropoïétine et les conséquences de l'hypertrophie de la lignée érythroblastique.

L'expansion érythroblastique s'exprime aussi dans le sang périphérique, l'érythroblastose circulante pouvant atteindre 50 à 100 000 éléments nucléés/mm<sup>3</sup>. Des expansions extramédullaires du tissu érythroblastique se développent parfois pour donner naissance à de véritables tumeurs érythroblastiques, en particulier dans les régions thoraciques paravertébrales.

- *La splénomégalie et l'hépatomégalie ; l'hypersplénisme*

Le mécanisme de la splénomégalie et de l'hépatomégalie est plurifactoriel : hyperhémolyse et hyperplasie du système des phagocytes mononucléés (anciennement système réticulo-endothélial), érythropoïèse ectopique, circulation anormale des cellules thalassémiques engorgeant la rate et le foie. Chez les patients les plus âgés, la cirrhose ou l'insuffisance cardiaque peuvent aussi contribuer à la splénomégalie et à l'hépatomégalie dans le cadre d'une hypertension portale. L'image du sang périphérique est modifiée par la splénomégalie puisque le taux des érythroblastes circulants est toujours plus bas quand on le compare à celui qui est observé chez les patients splénectomisés, indépendamment de l'hypersplénisme.

L'hypersplénisme est un état hématologique caractérisé par une grosse rate associée à une anémie et/ou une leucopénie et/ou une thrombopénie et par la disparition des signes de cytopénie périphérique après splénectomie. Chez les patients thalassémiques, la leucopénie et la thrombopénie ne sont observées aujourd'hui que chez les malades insuffisamment transfusés, puisqu'elles sont la manifestation d'un hypersplénisme sévère devenu rare chez les malades correctement traités. Chez ces derniers patients, c'est l'augmentation régulière des besoins transfusionnels mesurés chaque année en ml/kg de poids/an qui témoigne de l'hypersplénisme. Un patient régulièrement transfusé, dont les besoins transfusionnels dépassent 200 ml/kg/an de concentrés érythrocytaires et sans alloimmunisation érythrocytaire est atteint d'un hypersplénisme.

- *La surcharge en fer*

La surcharge en fer est constante dans la bêta-thalassémie homozygote. Deux mécanismes en sont responsables, l'hyperabsorption digestive du fer et la transfusion sanguine (1). L'hyperabsorption digestive du fer est une caractéristique de la bêta-thalassémie homozygote ; la meilleure preuve en est apportée par les malades thalassémiques non transfusés, atteints d'une forme clinique intermédiaire de thalassémie (cf. infra), chez

lesquels on observe une ferritinémie s'élevant spontanément pour atteindre 1 000 à 1 500 ng/ml vers l'âge de 5 ans (2). La transfusion sanguine, base du traitement conventionnel de la thalassémie majeure (cf. infra), apporte environ 750 mg de fer par litre de concentré globulaire. Puisqu'un malade atteint de thalassémie homozygote reçoit 150 à 200 ml/kg de poids de concentrés globulaires, il accumule 0,75 à 1 g de fer/kg de poids en 10 à 12 ans. Ce fer se répartit dans l'organisme et altère certains tissus. D'un point de vue clinique, le principal organe cible de la surcharge en fer est le myocarde ; cette atteinte peut être sévère puisqu'aujourd'hui la principale cause de décès dans la thalassémie majeure est l'insuffisance cardiaque irréductible. Le foie est toujours surchargé en fer ; la contamination virale post-transfusionnelle et la surcharge en fer sont les principales causes des hépatites chroniques actives pouvant évoluer vers la cirrhose, complication fréquente de cette maladie. Le parenchyme des glandes endocrines constitue une autre cible tissulaire de la surcharge en fer post-transfusionnelle, l'infiltration martiale de la thyroïde, des parathyroïdes, des cellules bêta des îlots de Langerhans, des gonades, de l'hypophyse et de l'hypothalamus étant responsables respectivement d'hypothyroïdie, d'hypoparathyroïdie, de diabète sucré et d'insuffisance gonadotrope.

#### *La thalassémie majeure ou anémie de Cooley*

- *Les signes cliniques*

Les signes cliniques de la maladie de Cooley apparaissent chez l'enfant entre 1 et 5 ans. La pâleur est constante, associée fréquemment à un ictère conjonctival dû à l'hémolyse chronique. L'asthénie dépend du degré de l'anémie. Une hépatosplénomégalie s'installe progressivement ; elle peut acquérir un volume considérable et déformer l'abdomen. L'hyperplasie des os plats de la face confère aux enfants un aspect asiatique : les malaires sont élargis, la base du nez aplatie, il existe un hypertélorisme, une protrusion du maxillaire supérieur. Le retentissement psychologique de ces anomalies morphologiques est toujours important chez les adolescents et les adultes. Un traitement transfusionnel maintenant le taux d'hémoglobine moyen autour de 12 g/dl (cf. infra) évite l'apparition de ces signes.

- *Signes radiologiques osseux*

L'hyperplasie de la moelle érythroïdique épaissit la voûte crânienne, lui donnant un aspect "en poils de brosse". Elle entraîne aussi une ostéoporose généralisée, une trabéculatation grossière, des corticales minces et parfois des fractures pathologiques. Ces anomalies sont évitées chez les malades bien transfusés.

- *Signes hématologiques*

- a) *Diagnostic phénotypique*

L'hémogramme révèle une anémie souvent inférieure à 7 g/dl d'hémoglobine, microcytaire, hypochrome (volume globulaire moyen entre 60 et 80 fl, teneur globulaire moyenne en hémoglobine inférieure à 26 pg). La réticulocytose est voisine de 100 000/mm<sup>3</sup>. L'examen du frottis sanguin des hématies montre une hypochromie, une anisocytose, une poïkilocytose et une érythroblastose parfois très élevée, jusqu'à 100 000 éléments par mm<sup>3</sup>. La moelle est très riche en érythroblastes. L'électrophorèse de l'hémoglobine permet le diagnostic de la bêta-thalassémie ; le pourcentage d'hémoglobine foetale est constamment augmenté et il persiste (bêta<sup>+</sup>-thalassémie) ou pas (bêta<sup>0</sup>-thalassémie) de l'hémoglobine A. Le pourcentage d'hémoglobine A<sub>2</sub> est normal ou parfois élevé. L'hyperbilirubinémie traduit l'augmentation de l'hémolyse. L'hypersidérémie est constante.

- b) *Diagnostic génotypique*

Les mutations identifiées se traduisant par un défaut de synthèse de la chaîne bêta-globine sont nombreuses, plus de 130 actuellement. La classification la plus habituellement retenue considère l'étape finale de la synthèse protéique selon qu'il persiste (bêta<sup>+</sup>-thalassémie) ou pas (bêta<sup>0</sup>-thalassémie) une production de chaînes bêta-globine.

#### *- Les bêta<sup>0</sup>-thalassémies*

Les formes délétionnelles de bêta<sup>0</sup>-thalassémie sont rares, à l'exception de celle qui affecte un groupe ethnique du sous-continent indien et qui correspond à la délétion de 0,6 kb amputant une partie 3' du gène *bêta*.

Les trois autres défauts moléculaires les plus courants, se traduisant par une absence de synthèse de chaînes bêta-globine, sont les suivants :

- la mutation d'une base crée un codon non-sens et l'apparition d'un signal stop au niveau de la synthèse protéique ; ce type de lésion domine dans certaines populations méditerranéennes, notamment en Sardaigne, où elle affecte le codon 39 (codon NS 39) ; ailleurs, elle intéresse d'autres codons ;

- les délétions ou insertions mineures de 1, 2, 3 ou 4 nucléotides créent un décalage du cadre de lecture et l'apparition d'un codon non-sens en aval avec une synthèse protéique avortée ; par exemple, la délétion d'une base (-A) dans le codon 6 avec un signal stop dans le codon 18 est fréquente en Méditerranée occidentale alors que la délétion de 4 bases des codons 41-42 est commune à tout l'Extrême Orient ;

- les mutations des jonctions exon-intron sont responsables d'une bêta<sup>0</sup>-thalassémie quand elles touchent les séquences consensus obligatoires, GT en 5' et AG en 3' de l'intron, en empêchant de ce fait un épissage normal.

#### - Les bêta<sup>+</sup>-thalassémies

Deux types principaux de lésions moléculaires peuvent se traduire par un défaut partiel de synthèse de chaînes bêta-globine.

Les processus anormaux de maturation des ARN messagers sont les mécanismes les plus fréquents. Ils ont été décrits dans le premier exon et les deux introns. La forme la plus habituelle est une mutation dans l'intron 1 à la position 110. Cette mutation crée un site dinucléotidique AG utilisé pour l'épissage et produit un ARN messager anormal rapidement détruit. A côté de cet ARN messager non fonctionnel, il y a production d'une quantité diminuée d'un ARN messager normal pour la synthèse d'une chaîne bêta-globine.

La diminution quantitative de la transcription est responsable d'un défaut de production de l'ARN messager. Elle est due à des mutations survenant dans les séquences flanquantes en 5' correspondant aux régions promotrices d'interaction entre le gène *bêta-globine* et les protéines du complexe d'initiation de la transcription avec l'ADN polymérase. Les plus fréquentes concernent les mutations décrites en -88 et -87. On peut rapprocher de ces mécanismes les modifications du signal de polyadénylation dans la région 3' du messager : le taux d'ARN messager stagne dans ces cas à environ 10% de la normale.

Ces lésions moléculaires ont été choisies pour donner quelques exemples de mutations parmi les plus fréquentes. On retiendra que:

- les mutations responsables de bêta-thalassémie sont très nombreuses et que, en revanche, les délétions sont rares ;
- dans une population donnée, il existe 3 ou 4 mutations dominantes ;
- seules les techniques de biologie moléculaire permettent de caractériser ces lésions moléculaires ;
- les bêta-thalassémies homozygotes sont généralement des hétérozygotes composites en terme de mutation ;
- la démarche diagnostique pour caractériser une lésion moléculaire au laboratoire est orientée par le caractère bêta<sup>0</sup> ou bêta<sup>+</sup> et par l'origine ethnique des patients.

Mécanismes moléculaires d'atténuation de la sévérité phénotypique et clinique des bêta-thalassémies homozygotes

Il n'existe pas de corrélation étroite entre le caractère bêta<sup>+</sup> ou bêta<sup>0</sup> des thalassémies et l'expression phénotypique et clinique de la

maladie. Ainsi, des bêta<sup>0</sup>-thalassémies avec des taux d'hémoglobine élevés ont une bonne tolérance clinique ; en revanche, on connaît des bêta<sup>+</sup>-thalassémies avec des taux d'hémoglobine très abaissés et une expression clinique sévère. On a identifié deux facteurs moléculaires d'atténuation de la sévérité des bêta-thalassémies, l'association à une alpha-thalassémie et l'augmentation du taux d'Hb F :

- c'est l'augmentation relative des chaînes alpha-globine au sein de l'érythroblaste qui provoque de profonds désordres cellulaires chez l'homozygote (cf infra); on conçoit qu'une alpha-thalassémie réduise les conséquences de la bêta-thalassémie lorsqu'elles sont associées ;

- l'augmentation du taux d'Hb F est constante dans la bêta-thalassémie homozygote et son importance a une influence sur l'expression phénotypique et clinique de la maladie. Trois mécanismes ont été identifiés à l'origine de cette élévation : l'expansion du secteur érythroblastique peut atteindre 30 fois la normale (si l'on admet qu'un sujet normal synthétise 1% d'Hb F, soit 150 mg/dl, une expansion de 30 fois peut correspondre à 4 à 5 g/dl d'Hb F circulante) ; les globules rouges contenant une quantité élevée d'Hb F ont une survie préférentielle par rapport à ceux qui sont dépourvus d'Hb F; il existe une balance entre la synthèse des chaînes bêta et des chaînes gamma au sein de l'érythroblaste, et une diminution de la synthèse de chaînes bêta peut, dans certains cas, être compensée par une augmentation vraie de la synthèse de chaînes gamma donnant naissance à la l'Hb F.

#### La thalassémie intermédiaire

La thalassémie intermédiaire est une définition clinique. Elle désigne les formes atténuées de bêta-thalassémies homozygotes et de nombreuses formes de E-bêta thalassémies (cf. infra).

Ces formes sont caractérisées par une bonne tolérance à l'anémie, une activité ludique et scolaire normale, une croissance statur pondérale normale chez l'enfant, une absence d'asthénie et une puberté souvent retardée, mais généralement complète. Ces patients peuvent mener une existence normale sans être transfusés puisque leur taux d'hémoglobine est spontanément élevé. Cependant les anomalies morphologiques décrites dans la thalassémie majeure peuvent s'observer chez eux. De même, la splénomégalie, habituelle dans ces formes de thalassémies, peut évoluer vers l'hypersplénisme et rendre compte de besoins transfusionnels, d'une leucopénie et/ou d'une thrombopénie qui seront corrigés par la splénectomie. Le taux d'hémoglobine des patients thalassémiques intermédiaires est

spontanément supérieur à 8 g/dl. Les thalassémies intermédiaires représentent 5 à 10 % de l'ensemble des bêta-thalassémies homozygotes.

### **Autres formes de bêta-thalassémies**

#### *delta-bêta-thalassémie*

La forme hétérozygote de delta-bêta-thalassémie est asymptomatique du point de vue clinique avec une microcytose sans élévation de l'hémoglobine A<sub>2</sub>. Les malades homozygotes delta-bêta-thalassémiques ont une présentation clinique identique à celle de l'anémie de Cooley. Ils doivent être traités de façon semblable.

#### *E-bêta-thalassémie*

Les malades sont originaires des régions asiatiques. Du point de vue clinique, les patients E-bêta-thalassémiques ont dans la plupart des cas une symptomatologie correspondant à celle des thalassémies intermédiaires. Cependant certaines formes sont plus sévères, avec un taux d'hémoglobine plus bas, et nécessitent d'être transfusées comme les anémies de Cooley. Les considérations développées à propos des thalassémies intermédiaires ou des thalassémies majeures s'appliquent aux patients E-bêta-thalassémiques selon la gravité de la maladie.

### **Le traitement de la thalassémie majeure**

Le traitement actuel de la thalassémie majeure comporte deux volets principaux : le traitement conventionnel et la transplantation médullaire.

#### **Le traitement conventionnel de la thalassémie majeure**

Ce traitement repose sur trois mesures principales : la transfusion sanguine, la chélation du fer et la splénectomie.

#### *La transfusion sanguine*

- *Indications - Surveillance - Effets cliniques*

Les formes majeures de thalassémie doivent être transfusées dès leur diagnostic fait, l'éventualité d'une thalassémie intermédiaire ayant été écartée. Le diagnostic d'anémie de Cooley typique est sûr lorsque le taux d'hémoglobine se situe de façon permanente au-dessous de 8 g/dl. La transfusion doit être aussi envisagée quand des troubles de la croissance sont manifestes avec des déformations cranio-faciales ou squelettiques importantes même si le taux d'hémoglobine est supérieur à 8 g/dl. Si le diagnostic n'est pas certain, il est préférable d'attendre quelques semaines ou quelques mois. Lorsque l'enfant est dans un bon état clinique avec un taux d'hémoglobine de 8 g/dl ou plus, il s'agit probablement d'une thalassémie intermédiaire.

Le produit sanguin idéal est le concentré érythrocytaire déleucocyté (sang filtré et/ou congelé). Les patients doivent être phénotypés pour les systèmes ABO, Rhésus, Kell, Kidd, et Duffy avant la première transfusion. Ils sont ensuite transfusés en sang ABO, Rhésus et Kell compatibles après la recherche systématique d'agglutinines irrégulières.

L'objectif de la transfusion sanguine est de maintenir le taux d'hémoglobine en permanence au-dessus de 10 g/dl pour corriger l'anémie et pour éviter les déformations morphologiques caractéristiques de l'anémie de Cooley (crâniomégalie, déformation du massif facial) et l'hépatosplénomégalie. Les transfusions se font régulièrement toutes les 3 à 4 semaines. La quantité de sang à transfuser est de l'ordre de 15 ml/kg/poids toutes les 3 semaines ou de 20 ml/kg toutes les 4 semaines. Quand il n'y a pas de problème cardiaque, une telle quantité de sang peut être transfusée en deux à trois heures. Quand une insuffisance cardiaque existe ou quand le taux d'hémoglobine est très bas au-dessous de 6 à 5 g/dl, la transfusion doit être prudente de l'ordre de 5 ml/kg avec une vitesse de transfusion qui ne doit pas excéder 2 ml/kg et par heure. Quand l'hématocrite des concentrés érythrocytaires est de l'ordre de 75 %, environ 3 ml de sang par kg sont nécessaires pour élever le taux d'hémoglobine d'un g/dl. Il est déconseillé d'obtenir un taux d'hémoglobine post-transfusionnel supérieur à 15-16 g/dl qui peut induire une augmentation de la consommation de sang inutile chez de tels patients. Un taux d'hémoglobine post-transfusionnel inférieur à celui qui est attendu peut révéler soit un hypersplénisme, soit une augmentation du volume sanguin en rapport avec l'hyperplasie érythroblastique, expansion qui peut être réduite par des régimes transfusionnels bien conduits en quelques mois, soit une allo-immunisation érythrocytaire.

La surveillance des apports transfusionnels se fait en mesurant le taux d'hémoglobine avant et après chaque transfusion ainsi que la consommation annuelle de sang. Ces deux paramètres permettent de calculer le taux moyen d'hémoglobine annuel ainsi que la quantité de sang transfusée chaque année rapportée au poids (consommation en ml/kg/an). Taux annuel moyen d'hémoglobine et consommation annuelle en sang transfusé permettent de dépister les consommations excessives. La consommation annuelle normale pour un taux d'hémoglobine moyen voisin de 12 g/dl est de l'ordre de 150 à 200 ml/kg/an de concentrés érythrocytaires. Une augmentation de la consommation peut correspondre soit à une allo-immunisation soit à un hypersplénisme. Ainsi c'est l'augmentation des besoins

transfusionnels qui permet de poser l'indication de la splénectomie chez les patients atteints d'anémie de Cooley (cf. infra).

Les effets de la transfusion sanguine sur l'activité ludique et scolaire sont évidents puisque les enfants bien traités ont des activités identiques à celles des enfants bien-portants du même âge. La croissance staturopondérale est normale jusqu'à l'adolescence. Les anomalies morphologiques sont atténuées ou inexistantes. La spénomégalie est de volume réduit voire absente chez les malades les mieux transfusés, ce qui permet de leur éviter d'être splénectomisés. Ainsi, la transfusion sanguine a transformé le pronostic vital de l'anémie de Cooley et les enfants bien traités ne meurent plus de cette affection. L'espérance de vie est actuellement de 30 à 40 ans.

- *Les complications du traitement transfusionnel*

- *Le syndrome d'intoxication martiale*

Le fer apporté par les transfusions se dépose d'abord dans le foie et la rate puis dans les glandes endocrines et le cœur. Il est à l'origine des complications et de la mortalité qui menacent maintenant les thalassémiques dès leur deuxième décennie. Parmi les nombreuses méthodes d'estimation de la surcharge en fer, la mesure de la ferritine sérique est le paramètre biologique le plus utilisé. L'interprétation de la ferritinémie doit tenir compte de l'état hépatique puisqu'une cytolysse importante majore sa valeur quel que soit le statut martial. Une ferritinémie supérieure à 1 000 ng/ml traduit une surcharge martiale exposant à terme aux complications cardiaques, endocriniennes ou hépatiques.

Diagnostiquées le plus souvent dans la deuxième décennie, les complications cardiaques menacent le pronostic vital à l'occasion de la survenue d'une insuffisance cardiaque congestive. Les lésions histologiques rapportées à l'hémossidérose sont des dépôts de fer dans les cellules myocardiques, notamment ventriculaires, et dans les voies de conduction. Des lésions de fibrose coexistent à un stade plus avancé. Les signes cliniques et électriques de l'atteinte cardiaque sont présents à un stade tardif de la surcharge en fer. Ils témoignent d'une hypertrophie ventriculaire gauche, d'un épanchement péricardique, de troubles du rythme et/ou de la conduction, d'une insuffisance cardiaque congestive. La chélation du fer permet inconstamment à ce stade une stabilisation ou une amélioration de la symptomatologie. C'est dire l'intérêt de la pratique systématique, dès l'instauration de transfusions sanguines répétées, d'échocardiographies régulières avec Doppler, non seulement pour évaluer la fonction cardiaque mais aussi pour préciser le degré

d'atteinte de la contractibilité et de la compliance du myocarde.

Chez les patients thalassémiques, les complications endocriniennes relèvent de mécanismes complexes ; l'observation de dépôts de fer faite sur les biopsies glandulaires réalisées lors des autopsies amène à attribuer à la surcharge martiale la plus grande part de responsabilité dans ces anomalies. Les complications endocriniennes sont observées à partir de 12-15 ans et contribuent à la morbidité de la thalassémie majeure à partir de la fin de la 2ème décennie. Le retard statural est fréquent ; il peut être majoré par un retard pubertaire, ce dernier étant habituellement plus sévère chez le garçon que chez la fille. Les signes pubertaires progressent parfois lentement et peuvent demeurer incomplets. Une aménorrhée peut s'installer secondairement. Une hypothyroïdie clinique ou biologique doit être recherchée systématiquement, ainsi qu'une hypoparathyroïdie dont la symptomatologie peut être sévère (tétanie, insuffisance cardiaque brutale). La survenue d'un diabète insulino-dépendant est possible.

Les anomalies hépatiques sont constantes dans l'hémossidérose post-transfusionnelle. La surcharge en fer apparaît sous la forme de pigments d'hémossidérose dans les cellules de Kupffer, parfois entourées d'une nécrose hépatocytaire, voire de fibrose. En pratique cependant, l'interprétation de ces lésions peut être difficile en raison de contaminations virales associées, dues aux virus des hépatites B et C.

- *L'allo-immunisation*

L'allo-immunisation érythrocytaire peut être responsable d'accidents graves et rendre les patients difficiles voire impossibles à transfuser. Les anticorps anti-Rhésus représentent 40 à 50% des immunisations post-transfusionnelles, les anticorps anti-Kell 30%, mais on peut rencontrer des anticorps contre tous les autres systèmes. Le pourcentage des immunisations varie en fonction du nombre de transfusions mais aussi du caractère de la thalassémie. Ainsi, elle serait plus fréquente chez les patients thalassémiques intermédiaires. Le traitement de l'allo-immunisation érythrocytaire est préventif. Il repose sur la transfusion en sang phénotypé, sur la recherche systématique à chaque transfusion d'agglutinines irrégulières et, lorsque les anticorps sont présents, sur la transfusion en sang compatible pour les systèmes Rhésus, Kell, Kidd et Duffy.

L'allo-immunisation leucoplaquettaire responsable du syndrome frissons-hyperthermie peut être prévenue par la transfusion de sang appauvri en leucocytes et en plaquettes :

préparations de globules rouges lavés ou congelés, sang filtré.

- *Les complications infectieuses notamment virales*

La transfusion sanguine peut être responsable de contaminations infectieuses multiples : syphilis, paludisme, toxoplasmose, bactéries provenant de souillures. La transmission de l'hépatite virale peut être due à plusieurs virus : l'hépatite à virus B est devenue exceptionnelle depuis que la recherche du virus B se fait systématiquement chez les donneurs et qu'il est possible de recourir à la vaccination. La transmission de l'hépatite C est réduite depuis l'instauration du dépistage systématique de ce virus chez les donneurs. En Europe, la contamination des malades thalassémiques par les virus B et/ou C de l'hépatite intéressait au début des années 1990, 20 à 30 % des patients selon les pays. Des tentatives de traitement par l'interféron-alpha des malades contaminés par le virus C sont en cours, la thérapeutique étant compliquée d'une résistance au médicament proportionnelle à la surcharge en fer constante chez les malades. La contamination due au virus EBV et au cytomegalovirus (CMV) ne pose pas de problème clinique pratique, à l'exception du CMV chez les malades qui doivent bénéficier d'une transplantation médullaire, chez lesquels on conseille des apports de sang CMV négatif. Parmi les rétrovirus, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) a été responsable de contaminations entre 1982 et 1985, date du dépistage systématique chez les donneurs de sang. Actuellement le risque de contamination par le VIH chez les patients thalassémiques polytransfusés est identique à celui auquel est exposé la population générale et correspond au risque résiduel, très faible, dû au don de sang prélevé pendant la phase présérologique de la contamination chez les donneurs.

*Le traitement chélateur du fer*

• *Modalités - Surveillance - Effets*

De nombreux produits sont capables de chélater le fer chez les malades polytransfusés mais, en pratique, un seul médicament peut et doit être utilisé : la déféroxamine. Les modalités d'utilisation de ce médicament chez les patients thalassémiques sont les suivantes.

Il faut lier la chélation du fer à la transfusion sanguine dans l'esprit des médecins, des patients et de leur famille. Lorsque la ferritine dépasse 500 ng/ml, il est recommandé de commencer le traitement chélateur en même temps que la transfusion. En pratique, la chélation est souvent mise en route après une dizaine de transfusions.

La voie intramusculaire est efficace mais ne l'est pas autant que les autres voies d'administration : sous-cutanée de longue durée ou intraveineuse. C'est pourquoi la méthode recommandée est la voie sous-cutanée pendant 8 à 10 heures à l'aide d'une pompe portable à domicile. Il existe plusieurs modèles de pompes électriques à piles disponibles sur le marché français. Ces appareils assurent à domicile des injections régulières en toute sécurité.

La dose standard utilisée pour le traitement au long cours est en moyenne de 40 mg/kg/jour soit 280 mg/kg/semaine. En pratique le nombre d'injections par semaine étant de 5 ou 6, il est donc nécessaire de donner par injection 54 ou 47 mg/kg pour obtenir 40 mg/kg/jour. Pour des raisons psychologiques, on préfère commencer le traitement par 6 injections par semaine, quitte à diminuer ensuite le nombre de perfusions hebdomadaires plutôt que de proposer 3 à 4 injections en pensant augmenter le nombre ultérieurement.

La voie veineuse est la plus efficace en terme d'élimination du fer pour une dose donnée de déféroxamine. Elle est utilisable à la dose de 1 g par concentré érythrocytaire (branché en Y) pendant la transfusion. Elle peut être utilisée à doses très fortes, 100-125 mg/kg/injection, pendant des périodes de quelques semaines, sous contrôle médical strict, pour traiter des complications graves de l'intoxication martiale (insuffisance cardiaque, diabète).

La déplétion en vitamine C est fréquente chez les patients surchargés en fer. Dans ces circonstances, l'excrétion du fer sous l'influence de la déféroxamine est diminuée. La supplémentation n'est pas nécessaire pour les patients qui prennent régulièrement des oranges ou du jus d'orange. Chez les autres, on conseille une supplémentation de 5 mg/kg/jour de vitamine C.

De nombreuses méthodes d'estimation de la surcharge en fer ont été proposées. En pratique, la mesure de la ferritine sérique est l'examen biologique le plus utilisé. Le dosage trimestriel permet d'estimer les effets du traitement chélateur. La baisse ou le maintien de la ferritine témoignent d'un bilan négatif ou équilibré du fer. L'objectif du traitement chélateur est de maintenir la ferritinémie au dessous de 1 000 ng/ml en permanence. L'interprétation de la ferritinémie doit tenir compte de l'état hépatique des patients puisqu'une cytolysé importante majore sa valeur quel que soit le statut martial. Il est important de ne pas dépasser le taux de 1 000 ng/ml. En effet, même chez les patients dont le taux n'est que modérément élevé à 1 000-3 000 ng/ml, on voit apparaître après 15 à 20 ans de transfusion, des complications cardiaques, un diabète ou une hypocalcémie qui

prouvent la constitution de lésions tissulaires développées à bas bruit au cours du temps malgré une surcharge martiale modérée. Ces complications apparaissent a fortiori chez les patients qui ont des taux de 5 000 à 7 000 ng/ml ou plus. Une ferritinémie de 12 000 à 15 000 ng/ml est généralement incompatible avec la vie.

- Le premier effet bénéfique du traitement chélateur observé chez un patient surchargé en fer qui se traite correctement à l'aide de la pompe est l'éclaircissement de la peau. A l'inverse, le signe évident d'une non compliance ou d'un traitement insuffisant est l'aspect gris métallique des téguments. Ces signes doivent être connus car ils sont l'expression clinique immédiate de l'efficacité du traitement chélateur et de la compliance des patients. Les états cardiaque, hépatique, endocrinien peuvent être améliorés par une chélation du fer bien conduite. L'efficacité du traitement chélateur est démontrée par l'allongement de l'espérance de vie des patients thalassémiques depuis qu'un traitement chélateur de bonne qualité leur est proposé. Cette espérance atteint maintenant 25 à 30 ans de façon habituelle, au prix, certes, d'un traitement astreignant mais efficace, puisque les patients transfusés sans recevoir de chélation décèdent aux alentours de 10-15 ans des complications de la surcharge martiale.

- *Les complications dues à la déféroxamine*

Certaines complications provoquées par la déféroxamine doivent être connues : douleurs au point d'injection, "nodules" sous-cutanées dus à des injections effectuées toujours au même endroit.

Un prurit local, des rashes cutanés ainsi que de véritables réactions anaphylactoïdes ne sont pas rares au cours des traitements par la déféroxamine. Des complications oculaires et auditives ont été observées chez des patients peu surchargés en fer soumis à des doses fortes de déféroxamine. En général, ces complications régressent à l'arrêt temporaire du traitement chélateur. Des infections dues à *Yersinia enterocolitica* ont été favorisées par la déféroxamine chez des patients surchargés en fer. Certains malades peuvent aussi développer des troubles de la croissance osseuse imputables à l'administration de fortes doses de déféroxamine.

- *La chélation orale : la défériprone (L<sub>1</sub>)*

La défériprone (L<sub>1</sub>) est une molécule soluble capable de chélater et d'excréter le fer par voie urinaire. Les premiers résultats cliniques de la défériprone ont été rapportés dès 1987. Il s'agissait de patients surchargés en fer atteints de myélodysplasie et de thalassémie majeure.

La molécule est intéressante car elle est susceptible de faire diminuer la ferritine chez certains patients polytransfusés. Cependant, elle est responsable de complications : arthralgie, arthrite, neutropénie et agranulocytose. Son inconvénient majeur semble être son incapacité à enrayer le développement de la fibrose hépatique chez les malades surchargés même lorsque la teneur hépatique en fer diminue. C'est pour cette raison que l'utilisation de cette molécule doit être très prudente et il est conseillé actuellement de ne la réserver qu'aux patients ayant développé une intolérance absolue à la déféroxamine.

- *La splénectomie*

Le développement d'un hypersplénisme est fréquent dans la thalassémie. Il apparaît en général entre 6 et 8 ans ; mais il peut ne pas se développer chez les patients soumis d'emblée à des apports transfusionnels élevés. Dans la grande majorité des cas, l'hypersplénisme est dépisté par une augmentation progressive des besoins transfusionnels d'année en année, avec une constatation parfois d'une leucopénie ou d'une thrombopénie. On estime actuellement que tout malade ayant un taux d'hémoglobine moyen voisin de 12 g/dl dont la consommation dépasse 200 à 220 ml/kg/an de concentrés érythrocytaires doit être splénectomisé. La splénectomie totale est recommandée, les techniques alternatives à cette méthode chirurgicale n'ayant pas clairement fait la preuve de leur efficacité. Tout malade splénectomisé doit être soumis à une pénicillinothérapie quotidienne et à la vaccination antipneumococcique.

- *La transplantation médullaire dans la thalassémie majeure*

Plusieurs centaines de malades thalassémiques ont été transplantés, la plus grande expérience ayant été acquise par le groupe de Lucarelli à Pesaro. Une controverse existe cependant sur la question de savoir si l'on peut prendre le risque d'un traitement susceptible de guérir la thalassémie au prix d'un éventuel décès à court terme, de complications sérieuses liées à la réaction du greffon contre l'hôte et une éventuelle stérilité à long terme, ou bien, s'il est préférable d'être traité par transfusion et chélation du fer sans complication grave à court terme, mais avec un risque léthal à long terme et les inconvénients d'un traitement continu astreignant. Il est clair que chaque cas est particulier dans ce domaine.

Les informations suivantes doivent participer au choix auquel les familles et les médecins sont confrontés : (1) le donneur doit être un frère ou une soeur HLA compatible, (2) les meilleurs résultats sont observés chez les malades dont la

ferritine est inférieure à 3 000 ng/ml, sans gros foie ni fibrose hépatique et qui ont reçu une chélation régulière par la déféroxamine, (3) les malades qui ont un gros foie avec une fibrose hépatique, une ferritine supérieure à 3 000 ng/ml et qui n'ont pas été soumis à une chélation régulière par la déféroxamine ne sont pas les meilleurs candidats à la greffe car le risque de complications à court et moyen terme est élevé chez eux.

Actuellement, les résultats du traitement conventionnel sont confrontés aux résultats des transplantations en terme de qualité de vie et de courbe actuarielle de survie, et ces résultats sont assez satisfaisants pour que les médecins ayant l'expérience du traitement conventionnel recherchent maintenant de plus en plus souvent un éventuel donneur dans la fratrie de tout nouveau malade thalassémique majeur. Ces quelques réflexions n'ont pas la prétention d'être exhaustives sur une question complexe et en évolution permanente du fait des progrès réguliers faits en matière de transplantation ; elles sont données pour orienter un choix toujours difficile à faire face à un cas particulier.

### Autres aspects de la lutte contre la thalassémie

L'information des familles à risque doit faire partie de la lutte contre les maladies génétiques de l'hémoglobine.

Le dépistage des hétérozygotes vise à informer les porteurs asymptomatiques du risque auquel ils sont exposés d'avoir un enfant homozygote malade. Le dépistage peut se faire lors d'enquêtes systématiques. Ce dépistage peut aussi être fait lors d'enquêtes familiales, au cours de l'exercice médical quotidien auprès des ethnies à risque ou à l'occasion des visites prénuptiales. Il doit être suivi d'un conseil génétique et éventuellement d'un diagnostic prénatal.

Le diagnostic prénatal de la thalassémie est réalisable depuis le début des années 1970, conséquence des progrès des techniques de prélèvement de matériel génétique et de la biologie moléculaire.

Deux méthodes de prélèvement de cellules ovulaires sont utilisées à l'heure actuelle pour l'analyse génétique ; (1) L'amniocentèse peut être pratiquée à partir de 17 semaines d'aménorrhée confirmées échographiquement. Le risque de fausse couche lié au prélèvement est de l'ordre de 0,5 à 1%. Dans le cas où le fœtus est révélé porteur de la maladie de l'hémoglobine, l'amniocentèse conduit à une interruption tardive de la grossesse ; (2) Le prélèvement de villosités choriales peut être effectué entre 8 et 12 semaines d'aménorrhée, soit par voie transcervicale, soit par voie

transabdominale. S'il permet un diagnostic plus précoce, il semble que, jusqu'à ces dernières années, il se soit accompagné d'un taux de fausses couches secondaires légèrement plus élevé que celui de l'amniocentèse, l'écart ayant toutefois tendance à se réduire au fur et à mesure que l'expérience des opérateurs augmente.

Le diagnostic biologique prénatal des bêta-thalassémies est délicat car il existe de très nombreuses mutations responsables de la maladie. C'est pourquoi l'idéal en la matière est d'avoir le temps d'étudier à l'avance la famille ou le couple à risque, pour savoir les anomalies biologiques à rechercher. Le diagnostic précoce est ainsi fait dans les meilleures conditions puisqu'on connaît les mutations impliquées dans le couple et que les techniques d'analyse directe sont alors possibles. Quand ce n'est pas le cas, le diagnostic chez le fœtus repose à l'heure actuelle sur les techniques d'électrophorèse en gel dénaturant. La mise en évidence d'une anomalie de migration en gradient dénaturant atteste une mutation dont la nature est déterminée ultérieurement par séquençage direct ou par comparaison avec des témoins dont la lésion moléculaire est identifiée.

### Conclusion

La bêta-thalassémie est une des affections génétiques les plus répandues dans le monde. L'Organisation Mondiale de la Santé estime qu'il naît chaque année plus de 100 000 enfants atteints de cette maladie mortelle à l'état homozygote en l'absence de traitement. Ce dernier est astreignant pour les malades et coûteux pour la société. On attend, dans un futur que l'on espère proche, une thérapeutique aussi simple que possible, efficace et applicable au grand nombre.

### Références

- Al-Refaie FN**, Hershko C, Hoffbrand AV et al. Results of long term deferiprone (L<sub>1</sub>) therapy: a report by the International Study Group on Oral Iron Chelators. *Br J Haematol* 1995;91 : 224-9
- Araujo A**, Kosaryan M, MacDowell A et al. A novel delivery system for continuous desferrioxamine infusion in transfusional iron overload. *Brit J Haematol* 1996;93 : 835-37.
- Bruneteau G**, Fenelon G, Khalil A, Kanfer A, Girot R. [Spinal cord compression secondary to extramedullary hematopoiesis in a patient with thalassemia] *Rev Neurol (Paris)*. 2000;156 : 510-3.
- Cao A**, Rosatelli MC. Screening and prenatal diagnosis of the haemoglobinopathies. *Bailliere's Clinical Haematology* 1993;6:263-86
- Girot R**. Utilisation des chélateurs du fer dans le traitement préventif et curatif de

l'hémochromatose secondaire. *Médecine Thérapeutique* 1997;3 : 821-827

**Hagege I**, Becker A, Kerdaffrec T, Kanfer A, Girot R. Long-term administration of high-dose deferoxamine 2 days per week in thalassemic patients. *Eur J Haematol.* 2001; 67 : 230-1

**Huisman THJ** The bêta and delta-thalassemia repository. *Hemoglobin* 1992;16 : 237-258

**Lucarelli G**, Galimberti M, Poichi P et al. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. *New Engl J Med* 1990;322 : 417-421

**Olivieri N**, Nathan DG, MacMillan JH et al. Survival in medically treated patients with homozygous bêta-thalassemia. *N Engl J Med* 1994;331 : 574-78.

**Perignon F**, Brauner R, Souberbielle JC, de Montalembert M, Girot R. Croissance et fonction endocrine dans la thalassémie majeure. *Arch Fr Pediatr* 1993;50 : 657-63

**Weatherall DJ** and Clegg JB (1981) The thalassemia syndromes. Oxford. Blackwell Scientific.

**Zurlo MG**, De Stefano P, Borgna Pignatti C et al. Survival and causes of death in thalassaemia major. *Lancet* 1989;2 : 27-30.